

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
22 février 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/12607 A2

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:

C07D 215/22

Wauthier-Braine (BE). FRYDMAN, Armand [FR/FR];  
10, allée des Fusains, F-91370 Verrières le Buisson (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02310

(74) Mandataire: OBOLENSKY, Michel; Cabinet Lavoix, 2,  
place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(22) Date de dépôt international: 11 août 2000 (11.08.2000)

(25) Langue de dépôt:

français

(26) Langue de publication:

français

(30) Données relatives à la priorité:

99/10492

13 août 1999 (13.08.1999)

FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): LABO-  
RATOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur  
Cadiot, F-94701 Maisons-Alfort (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): JOSEPH,  
Benoît [FR/FR]; 28, allée des Champs Fleuris, F-45650  
Saint Jean le Blanc (FR). DARRO, Francis [FR/BE];  
Avenue V. Olivier, Bâtiment 8A, Boîte 60, B-1070  
Bruxelles (BE). GUILLAUMET, Gérard [FR/FR]; 2,  
impasse Nicolas Poussin, F-45650 Saint Jean le Blanc  
(FR). KISS, Robert [BE/BE]; 4, Cour au Bois, B-1440

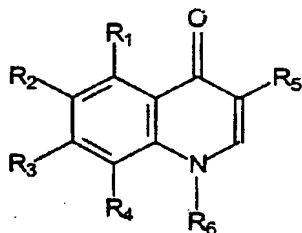
Publiée:

— Sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport.

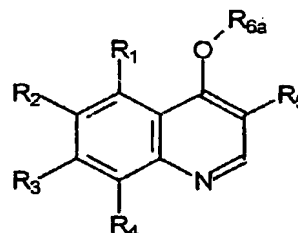
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING 4-QUINOLONES

(54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT DES 4-QUINOLONES



(I)



(Ia)

(57) Abstract: The invention concerns a non-cytotoxic pharmaceutical composition acting on the proliferation of clonogenic cells in malignant tumours and comprising an efficient amount of a compound selected among the compounds of formula (I) and (Ia) wherein: R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and R<sub>6a</sub> are as defined in Claim 1.

(57) Abrégé: La présente invention concerne une composition pharmaceutique non cytotoxique ayant une activité sur la prolifération de cellules clonogènes dans les tumeurs malignes et qui comprend une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formules (I) et (Ia) dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>6a</sub> sont tels que définis à la revendication 1.

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/12607 A2

### Compositions pharmaceutiques comprenant des 4-quinolones

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant des 4-quinolones ou des composés dérivés.

Un cancer est un désordre des gènes somatiques au cours duquel des dysfonctionnements génétiques s'amplifient au fur et à mesure que le processus tumoral progresse de l'état de lésion précancéreuse à celui de transformation maligne, la tumeur cancéreuse devenant métastatique et souvent résistante aux médicaments cytotoxiques.

En dépit des efforts très importants conduits dans tous les pays développés, en particulier à travers des programmes de recherche expérimentale et clinique, la mortalité due aux différents cancers (tumeurs solides et néoplasies hématologiques) demeure inacceptablement élevée. Dans de nombreux pays, la mortalité par cancer est au second rang, juste après les maladies cardio-vasculaires.

En termes de cancers nouvellement diagnostiqués, la répartition entre tumeurs solides et néoplasies hématologiques (moëlle osseuse, sang, système lymphatique) montre que 9 cancers sur 10 sont des tumeurs solides. Au contraire de ce qui est observé en oncologie hématologique (succès thérapeutiques dans 40 à 90 % des cancers des cellules du sang), seulement un petit nombre de tumeurs solides avancées ou disséminées répondent aux seuls traitements chimiothérapeutiques. C'est en partie pour cette raison que la mortalité globale par cancer a cru aux U.S.A. entre 1973 et 1992.

Il n'est malheureusement pas sûr que cette tendance pourra s'inverser seulement par l'apparition, à côté de l'arsenal chimiothérapeutique établi, de nouveaux médicaments antitumoraux tels que les taxanes (paclitaxel et docetaxel) qui interfèrent avec la formation des microtubules (W.P. Mc Guire et al., Am. Intern. Med., 1989), les inhibiteurs de topoisomérases I dérivés de la camptothécine (topotecan et irinotecan), la vinorelbine (nouvel alcaloïde issu de la pervenche), la gemcitabine (nouvel antimétabolique cytotoxique), le raltitrexed (inhibiteur de la thymidylate synthétase) et la miltefosine (premier représentant de la famille des alkyl-lysophospholipides). Ces traitements s'ajoutent, soit en première intention, soit en seconde intention, aux médicaments dont l'activité spécifique est maintenant bien reconnue comme la doxorubicine, le cisplatine, la vincristine, le méthotrexate, le 5-fluorouracile.

La grande majorité des traitements classiques de chimiothérapie ou à base de ces nouveaux composés consiste en l'administration de composés hautement cytotoxiques soit en monothérapie soit en polythérapie. L'efficacité thérapeutique de ces traitements est fréquemment limitée par l'intensité des effets secondaires qui oblige à réduire le nombre d'administration et la durée des traitements, alors que pour certaines

tumeurs solides, les protocoles thérapeutiques en intensification de dose améliorent l'efficacité.

Un autre des difficiles problèmes actuels de la chimiothérapie anticancéreuse est dû au fait que de nombreuses populations de cellules malignes présentent une  
5 résistance importante aux substances cytotoxiques établies. Le plus souvent cette situation résulte de l'existence de gènes de multi-résistance ou de la fréquence de mutations génétiques chez certains types de tumeurs. Ainsi, le traitement des cancers nécessite de nouvelles approches, complémentaires de celles actuellement mises en oeuvre, et destinées à mieux lutter contre l'extension et l'hétérogénéité de la charge  
10 tumorale et l'acquisition de la résistance "multi-drogues cytotoxiques".

Une première approche est celle de la prévention ou du traitement des cancers « multidrogue-résistants » (MDR) par l'utilisation de substances inhibant ou entraînant la réversibilité de la résistance MDR associée ou non à l'expression du transporteur membranaire de la glycoprotéine-P. Une telle approche est décrite dans US  
15 5,726,184. D'autres approches nouvelles, semblent déjà prometteuses. C'est le cas de l'induction de l'apoptose, de l'inhibition de l'angiogénèse tumorale et des processus métastatiques sans parler de la thérapie génique ou de l'immunothérapie.

Les inventeurs se sont intéressés à une approche différente. L'objectif  
20 recherché était de rendre la population de cellules tumorales plus sensible aux traitements anticancéreux de référence afin d'atteindre un double bénéfice :

1) augmenter l'activité cytotoxique donc l'efficacité de médicaments anticancéreux cytotoxiques, et

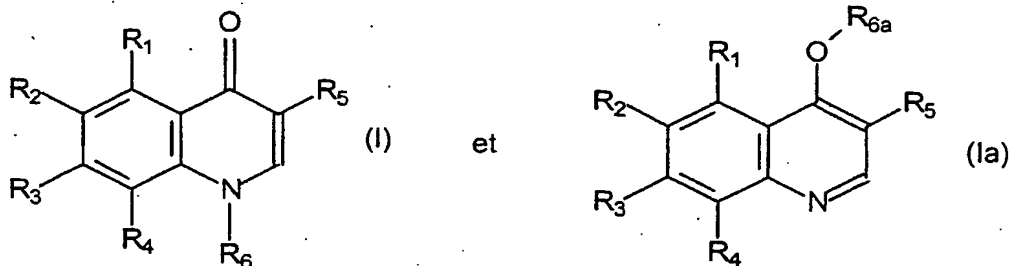
2) diminuer la fréquence et la sévérité de certains effets secondaires grâce à  
25 la réduction de posologie qui pourrait suivre l'induction de l'augmentation de l'efficacité anti-tumorale.

C'est cette stratégie qui est à l'origine de la découverte de compositions capables d'induire une augmentation très significative de l'activité cytotoxique de médicaments anticancéreux éprouvés. Les inventeurs se sont intéressés à un groupe  
30 particulier de dérivés originaux de la famille des 3-aryl-4-quinolones. Ces compositions ont la capacité soit de stimuler le recrutement de cellules clonogènes au sein de la tumeur rendant celle-ci plus sensible au traitement conventionnel par des agents cytotoxiques, soit d'inhiber la prolifération de cellules clonogènes, contribuant ainsi à la régression de la tumeur. Elles ont l'avantage de ne pas être cytotoxiques par elles-  
35 mêmes, à la différence d'une part des inhibiteurs de tyrosine kinases de la famille des 3-aryl-4-quinolones essentiellement 7-chloro, décrites dans WO 98/17662 et revendiquées dans le traitement des tumeurs bénignes ou malignes, et plus spécifiquement pour traiter

le psoriasis, les néoplasies en particulier épithéliales ainsi que pour le traitement des leucémies et des atteintes du système immunitaire et, d'autre part, des dérivés de 2-aryl-4-quinolones décrits dans WO94/02145 pour leurs propriétés antitumorales intrinsèques.

X.Mingxia *et al.* (Bopuxue 1993 ; 927-929) ont décrit la synthèse de dérivés de 4-quinolone aux propriétés oestrogéniques et antiostéoporotiques. Y. L. Kanghou *et al.* (Zhogguo Haiyang Yaowu. 1989 ; 8 : 2-9) ont synthétisé des nouveaux dérivés de 4-quinolone décrits comme antispasmodiques et antiarhythmiques. M. Croissy *et al.* ont proposé un procédé de synthèse par cyclisation thermique pour la préparation de 2- et de 4-quinolones (Heterocycle 1997, 45, 683-690) tandis que Price *et al.* comparent les spectres infrarouge d'une série de dérivés de 2 et 4 quinolones (Aust. J. Chem. 1959 ; 12 : 589-600).

La présente invention a ainsi pour objet l'utilisation, dans le traitement des cancers avec au moins un antitumoral choisi parmi les agents cytotoxiques, d'un composé ayant une activité sur la prolifération de cellules clonogènes dans les tumeurs, mais dépourvu d'activité antitumorale intrinsèque (permettant une utilisation thérapeutique) et choisi parmi les composés de formules :



dans lesquelles :

R<sub>1</sub> est choisi parmi H, OH, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényl alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe phényl alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 1 à 3 fois substitué sur le groupe alkyle par des groupes choisis parmi H, OH et alkoxy, en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou un groupe diméthylaminoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ou formant ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant

éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, ou un groupe méthylpipérazinyle,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCO-R<sub>7</sub>, et un groupe dérivé d'un ose, au moins l'un des substituants R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> ou R<sub>4</sub> étant autre que H, et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

R<sub>5</sub> est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, un groupe phényl(alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe benzylamino et un groupe dérivé d'un ose,

R<sub>6</sub> est choisi parmi H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

R<sub>6a</sub> est choisi parmi un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

R<sub>8</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

A étant un groupe alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>9</sub> étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, les groupes CN, hydroxy -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, un groupe -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, un groupe -COR<sub>15</sub>, et OSO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>,

R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe phényl(alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sub>16</sub> étant choisi parmi un groupe phényle et un groupe alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) phényle,

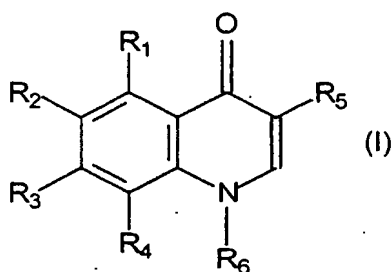
R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,

Les agents cytotoxiques peuvent être utilisés à leur dose habituelle et, dans ce cas, leur efficacité est améliorée, ou à des doses plus faibles compte tenu de l'augmentation de leur efficacité antitumorale, pour réduire la sévérité des effets secondaires (ex : leucopénie, nausées, vomissements,...) presque constamment rencontrés.

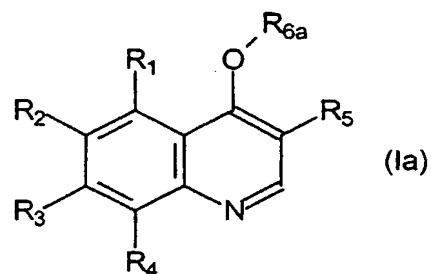
30

La présente invention a également pour objet une composition ayant une activité sur la prolifération de cellules clonogènes dans les tumeurs en interférant sur la génération de cellules clonogènes, soit par stimulation de la prolifération et recrutement, soit par inhibition de la prolifération, et qui comprend une quantité efficace d'un composé de formules :

35



et



dans lesquelles :

- 5  $R_1$  est choisi parmi H, OH, les groupes alkyle en C1-C4, alkényle en C2-C4, alkoxy en C1-C4, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C1-C4, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les
- 10 groupes alkyle en C1-C4, alkényle en C2-C4, phényl alkyle (C1-C4), un groupe phényl alkyle (C1-C4) 1 à 3 fois substitué sur le groupe alkyle par des groupes choisis parmi H, OH et alkoxy en C1-C4, ou un groupe diméthylaminoalkyle (C1-C4), ou formant ensemble et, avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le
- 15 soufre, ou un groupe méthylpipérazinyle,

$R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C1-C4, un groupe alkoxy en C1-C4, un groupe -OCO-R<sub>7</sub>, et un groupe dérivé d'un ose,  $R_2$  et  $R_3$  pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

- 20  $R_5$  est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C1-C4, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, un groupe phényl(alkoxy en C1-C4), un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe benzylamino et un groupe dérivé d'un ose,

$R_6$  est choisi parmi H, un groupe alkyle en C1-C4, alkényle en (C2-C4), un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

- 25  $R_{6a}$  est choisi parmi un groupe alkyle en C1-C4, alkényle en C2-C4, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

$R_8$  étant un groupe alkyle en C1-C4,

A étant un groupe alkylène en C1-C4,

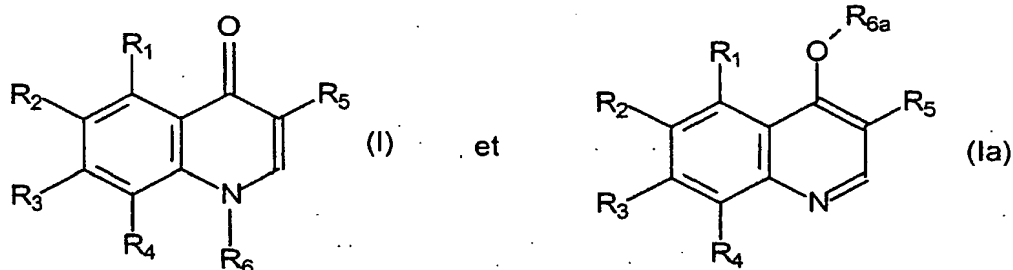
$R_9$  étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, les groupes CN, hydroxy,  $-\text{COOR}_{10}$ ,  $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$ , un groupe  $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ , un groupe  $-\text{COR}_{15}$ , et  $-\text{OSO}_2\text{R}_{16}$

$R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  et  $R_{15}$  étant indépendamment choisis parmi un atome  
5 d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C4 et un groupe phényle(alkyle en C1-C4),

$R_{16}$  étant choisi parmi un groupe phényle et un groupe alkyl(C1-C4) phényle

$R_4$  et  $R_6$  pouvant en outre former ensemble un groupe  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

La présente invention a également pour objet des composés nouveaux, à  
10 savoir des composés de formules :



dans lesquelles :

15  $R_1$  est choisi parmi H, OH, les groupes alkyle en C1-C4, alkényle en C2-C4, alkoxy en C1-C4, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe  $-\text{OCOR}_7$ ,  $R_7$  étant un groupe alkyle en C1-C4; un groupe  $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}'_7$ ,  $\text{R}'_7$  étant un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe  $\text{CF}_3$ , et un groupe  $-\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ ,  $R_{16}$  et  $R_{17}$  étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les  
20 groupes alkyle en C1-C4, alkényle en C2-C4, phényl alkyle (C1-C4), un groupe phényl alkyle (C1-C4) 1 à 3 fois substitué sur le groupe alkyle par des groupes choisis parmi H, OH et alkoxy en C1-C4, ou un groupe diméthylaminoalkyle (C1-C4), ou formant ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le  
25 soufre, ou un groupe méthylpipérazinyle,

$R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C1-C4, un groupe alkoxy en C1-C4, un groupe  $-\text{OCO}-\text{R}_7$ , et un groupe dérivé d'un ose,  $R_2$  et  $R_3$  pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

R<sub>5</sub> est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, un groupe phényl(alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe benzylamino et un groupe dérivé d'un ose,

- 5 R<sub>6</sub> est choisi parmi H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

R<sub>8a</sub> est choisi parmi un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

R<sub>8</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

- 10 A étant un groupe alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>9</sub> étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, les groupes CN, hydroxy, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, un groupe -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, un groupe -COR<sub>15</sub>, et -OSO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>

- 15 R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe phényl(alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sub>16</sub> étant choisi parmi un groupe phényle et un groupe alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) phényle,

R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

à l'exclusion des composés où :

- 20 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> = H, R<sub>3</sub> = OH et R<sub>5</sub> est un groupe phényle, 4-méthoxyphényle, 2,4-diméthoxyphényle et 2,5-diméthoxyphényle,

R<sub>1</sub> = OH ou OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = 4-méthoxyphényle et R<sub>6</sub> = H,

R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = 4-méthoxyphényle et R<sub>6</sub> = CH<sub>3</sub>

R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OH, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = 4-hydroxyphényle et R<sub>6</sub> = CH<sub>3</sub>,

R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = phényle et R<sub>6</sub> = H,

- 25 R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H, R<sub>5</sub> = phényle et R<sub>6</sub> = CH<sub>3</sub>,

R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OH, R<sub>4</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> = phényle et R<sub>6</sub> = H,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> = H et R<sub>5</sub> = phényle ou 4-méthoxyphényle,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, = H, R<sub>5</sub> = phényle ou 4-méthoxyphényle et R<sub>6</sub> = COCH<sub>3</sub>,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, = H, R<sub>5</sub> = phényle et R<sub>6</sub> = CH<sub>3</sub>,

- 30 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> = H et R<sub>5</sub> = 4-méthoxyphényle, 2-méthoxyphényle ou 4-méthylphényle.

Un groupe particulier des composés est celui constitué par les composés de formules I ou la selon lesquelles :



R<sub>1</sub> est choisi parmi H, OH, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe benzylamino,

5 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCO-R<sub>7</sub>, et un groupe dérivé d'un ose et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> pouvant former ensemble un groupe méthylénedioxy,

R<sub>5</sub> est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, un  
10 groupe phényl(alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe benzylamino et un groupe dérivé d'un ose,

R<sub>6</sub> est choisi parmi H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

15 R<sub>6a</sub> est choisi parmi un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

R<sub>8</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

A étant un groupe alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>9</sub> étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, le groupe CN, un groupe -  
20 COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, un groupe -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, et un groupe -COR<sub>15</sub>,

R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe phényl(alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

25 Un autre groupe particulier des composés est celui constitué par les composés de formules I ou la dans lesquelles :

- R<sub>5</sub> est un groupe phényle, 4-méthoxyphényle, 2,4-diméthoxyphényle et 2,5-diméthoxyphényle,

30 Un autre groupe particulier des composés est celui constitué par les composés de formules I ou la dans lesquelles :

R<sub>1</sub> est choisi parmi les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> étant choisis

indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényle alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe phényle alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 1 à 3 fois substitué sur le groupe alkyle par des groupes choisis parmi H, OH et alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou un groupe diméthylaminoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ou formant ensemble et, avec l'atome  
5 d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, ou un groupe méthylpipérazinyle,

et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10

Un autre groupe particulier de composés est celui constitué par les composés de formules I ou Ia dans lesquelles :

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkoxy  
15 en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Dans les définitions qui précèdent on désigne par groupe dérivé d'un ose un groupe qui forme avec le reste de la molécule un hétéroside. Par hydrolyse, ces hétérosides sont susceptibles de donner un composé de formule I ou Ia avec un groupe hydroxy et un ose. Les oses peuvent être notamment monosaccharidique (glucose,  
20 rhamnose) ou disaccharidique (par exemple rutinosé).

Dans le traitement chimiothérapeutique des cancers par des agents cytotoxiques, les composés de formules (I) et (Ia) peuvent être administrés au début des traitements chimiothérapeutiques soit en une fois, soit sur plusieurs jours au début de ces traitements (par exemple pendant 5 à 7 jours) et, en fonction du protocole  
25 chimiothérapeutique, au début de chaque cycle de traitement (par exemple pendant 2 à 5 jours) au cours de chaque cure.

Les composés de formules (I) et (Ia) sont avantageusement administrés par perfusion (généralement en 1 à 3 heures) à des doses de 1 à 50 mg/kg/jour ou 40 à 2000 mg/m<sup>2</sup>/jour.

30 Afin d'obtenir un effet maximal sur la production (inhibition ou stimulation) de cellules clonogènes, les composés de formules (I) et (Ia) doivent être administrés de telle manière que les concentrations tissulaires obtenues soient les plus élevées qu'il est possible d'envisager.

Pour les protocoles de traitement dans les phases aiguës des cures, la voie  
35 intraveineuse est à privilégier en utilisant :

- des solutés de perfusion prêts à l'emploi (poches, flacons ...) destinés à être administrés tels quels par perfusion intraveineuse à l'aide d'une ligne de perfusion et selon le débit recommandé :

- des lyophilisats à remettre en solution pour la perfusion intraveineuse à l'aide des solutés pharmaceutiques connus de l'homme de l'art ;

- pour les traitements d'entretien, il est également possible d'envisager la voie orale lorsque le traitement de la chimiothérapie privilégie l'administration de cytostatiques par voie orale. A cette fin, pourront être utilisés des lyocs (pour absorption orale ou *perlinguale*), des comprimés à libération instantanée ou retardée, les solutions orales, les suspensions, les granulés, les gélules ...

Les agents cytotoxiques peuvent être choisis parmi :

- i) des agents intercalants, notamment la doxorubicine (Adriamycine), la daunorubicine, l'épirubicine, l'idarubicine, la zorubicine, l'aclarubicine, la pirarubicine, l'acridine, la mitoxanthrone, l'actinomycine D, l'acétate d'epitilinium ;
- ii) des agents alkylants choisis parmi les dérivés du platine (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine) ;
- iii) un composé choisi parmi les autres groupes d'agents alkylants :
  - cyclophosphamide, ifosfamide, chlorméтрine, melphalan, chlorambucil, estramustine,
  - busulfan, mitomycine C,
  - nitrosourées : BCNU (carmustine), CCNU (lomustine), fotémustine, streptozotocine,
  - triazènes ou dérivés : procarbazine, dacarbazine,
  - pipobroman,
  - éthylène-imines : altretamine, triéthylène-thiophosphoramide,
- iv) un composé choisi parmi les autres groupes d'agents anti-métaboliques :
  - antifoliques : méthotrexate, raltitrexed,
  - antipyrimidiques : 5-fluorouracil (5-FU), cytarabine (Ara-C),
  - hydroxyurée
  - antipuriques : purinéthol, thioguanine, pentostatine, cladribine
  - inducteurs de la synthèse de nucléosides cytotoxiques : gemcitabine,
- v) un composé choisi parmi les autres groupes d'agents tubulo-affins :
  - vinca-alcaloïdes désorganisant le fuseau mitotique : vincristine, vinblastine, vindésine, navelbine
  - agents bloquant la dépolymérisation du fuseau mitotique : paclitaxel, docetaxel

- agents induisant des cassures de l'ADN par inhibition de la topoisomérase II :  
étoposide, téniposide
- inhibiteurs de la topoisomérase I induisant des coupures de l'ADN : topotécan,  
irinotécan,
- 5 vi) un agent scindant, fragmentant l'ADN, telle la bléomycine,
- vii) un des composés suivants ; plicamycine, L-asparaginase, mitoguazone,  
dacarbazine,
- viii) un stéroïde progestatif anticancéreux : médroxy-progestérone, mégestrol,
- ix) un stéroïde oestrogénique anticancéreux : diéthylstilbestrol ; fosfestrol
- 10 tétrasodique,
- x) un anti-oestrogène : tamoxifène, droloxifène, raloxifène, amino-gluthétimide,
- xi) un anti-androgène stéroïdien (ex cyprotérone) ou un anti-androgène non  
stéroïdien (flutamide, nilutamide).

En particulier, les composés de formule (I) et (Ia) peuvent être associés à  
15 tous les traitements par les agents cytotoxiques majeurs utilisés dans les  
polychimiothérapies des tumeurs solides tels :

- la doxorubicine
- les agents alkylants : oxazophorines (cyclophosphamide, ifosfamide,  
chlorambucil, melphalan)
- 20 - les nitrosourées
- la mitomycine C
- les anti-métabolites comme le méthotrexate, le 5-FU, l'Ara-C, la capécitabine
- les agents interférant avec la tubuline : vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine,  
vindésine, navelbine), les taxoïdes (paclitaxel, docétaxel), les dérivés des
- 25 épipodophyllotoxines (étoposide, téniposide)
- la bléomycine
- les inhibiteurs de la topoisomérase I : topotécan, irinotécan.

De même, les composés de formule (I) et (Ia) peuvent être associés aux  
traitements par les agents cytotoxiques majeurs utilisés en oncohématologie pour le  
30 traitement des cancers du sang :

- maladie de Hodgkin : cyclophosphamide, mechloréthamine, chlorambucil,  
melphalan, ifosfamide, étoposide, doxorubicine, daunorubicine ;
- leucémies aiguës : méthotrexate, 6-mercaptopurine, cytarabine, vinblastine,  
vincristine, doxorubicine, daunorubicine, L-asparaginase ;
- 35 - lymphomes malins non hodgkiniens : mechloréthamine, chlorambucil,  
cyclophosphamide, melphalan, ifosfamide, methotrexate, cytarabine, vinblastine,

vincristine, étoposide, doxorubicine, daunorubicine, carmustine, lomustine, cisplatine ;

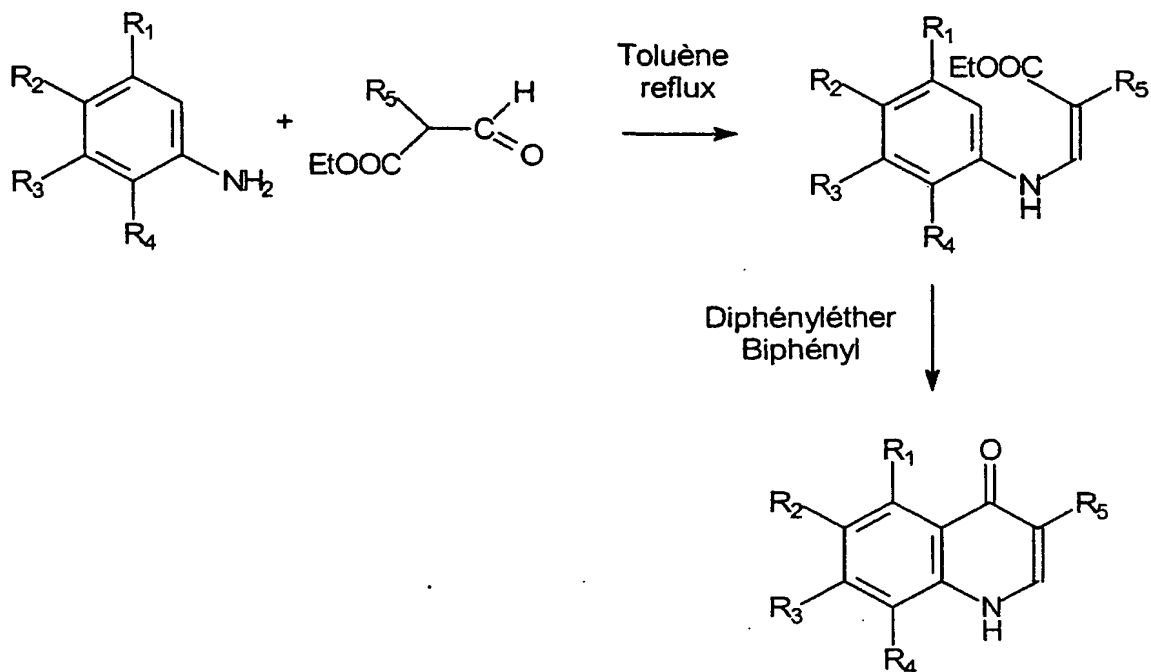
- leucémies lymphoïdes chroniques : méchloréthamine, chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan, ifosfamide.

5

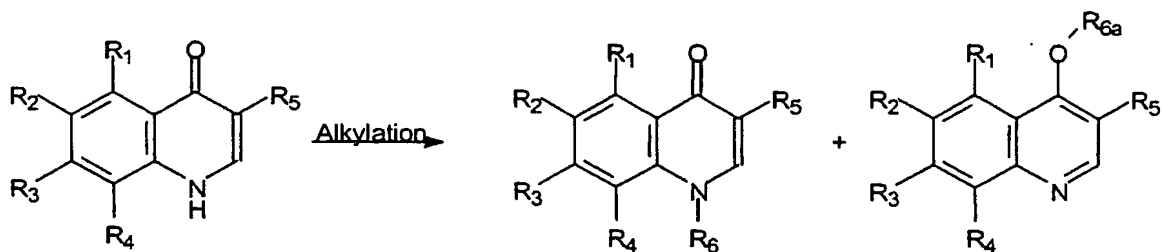
D'une manière générale, les composés de formule (I) et (Ia) peuvent être préparés selon les schémas réactionnels suivants :

5

SCHEMA I



SCHEMA II



10

Comme réactif alkylant, on peut utiliser un réactif de type  $XR_6$  où  $X = I, Br, Cl$ .

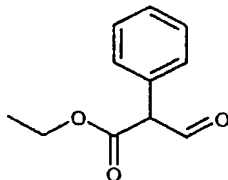
En outre, il est possible de transformer une partie ou la totalité des groupes alkoxy en groupes hydroxy selon des méthodes connues. De même les groupes hydroxy peuvent être transformés en ester ou en sulfonate selon les méthodes connues, les

15

sulfonates pouvant, à leur tour, être convertis en groupes alkényle, phényle ou phényle substitué et - NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> selon les méthodes connues.

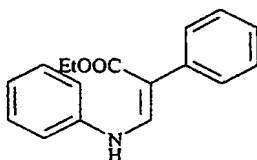
- 5 De même, il est possible de convertir selon des méthodes connues un groupe -A-COOR<sub>10</sub> dans laquelle R<sub>10</sub> est un groupe alkyle ou phénylalkyle en un groupe -A-COOH et de convertir un groupe -A-COOH en un groupe -A-CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>.

Les composés dans lesquels R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> forment un groupe -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- peuvent être obtenus par cyclisation d'un composé dans lequel R<sub>4</sub> = H et R<sub>6</sub> = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH.

**EXEMPLE 1 :****3-Phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 2) CRL 8326****a)  $\alpha$ -Formylphénylacétate d'éthyle**

- 5      Sous atmosphère d'azote, 4,50 g (0,11 mol) d'hydru de sodium à 60%, lavé  
préalablement avec de l'éther de pétrole, sont mis en suspension dans 35 ml d'éther.  
Le ballon est placé dans un bain de glace. Dans un premier temps, 7,60 ml (0,09 mol)  
de formiate d'éthyle sont additionnés au mélange initial, puis 10 ml de phénylacétate  
d'éthyle (0,06 mol) sont ajoutés très lentement (surveiller le dégagement d'hydrogène  
10      pour éviter l'emballement de la réaction). L'addition effectuée, la solution est agitée à  
35°C pendant 3-4 h. Le mélange devient blanc pâteux. Au cours de l'agitation, il est  
indispensable de veiller à ce que la réaction ne s'emballe pas (si nécessaire, ajouter  
de l'éther). Le mélange réactionnel est filtré, le solide blanc obtenu est lavé avec de  
l'éther. Ce dernier est dissous dans l'eau puis la solution résultante est acidifiée par  
15      HCl 10%. Le composé final est extrait par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase  
organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> puis évaporée sous pression réduite pour donner  
10,00 g (71%) d' $\alpha$ -formylphénylacétate d'éthyle sous forme d'huile incolore.



**b) (Z)-3-Anilino-2-phényl-2-propénoate d'éthyle (Composé 1)**

Une solution d'aniline (1,40 ml, 15,36 mmol) et d' $\alpha$ -formylphénylacétate d'éthyle (3,25 g, 1,1 eq) dans le toluène (20 ml) est chauffée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange est dilué avec du toluène (10 ml) puis acidifié par HCl 10%. Après extraction, la phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: EP/AcOEt 7:3) pour donner 2,46 g (60%) du composé 1 (isomère Z) sous forme d'une huile jaune.

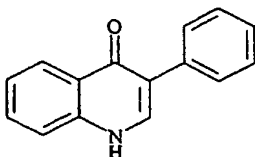
• IR (film):  $\nu$  3296, 1664, 1622, 1599, 1584  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.34 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.29 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.01-7.07 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.26-7.40 (m, 7H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.44 (d, 1H,  $J = 12.8$  Hz,  $=\text{CH}$ ), 10.37 (d large, 1H,  $J = 12.8$  Hz, NH).

•  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.4, 59.8, 102.9, 115.5 (2), 122.6, 126.0, 127.9 (2), 129.4 (2), 129.6 (2), 137.9, 140.7, 143.6, 169.2.

• MS (ionspray):  $m/z$  268 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : C, 76.38; H, 6.41; N, 5.24. Trouvé: C, 76.15; H, 6.30; N, 5.29.

**c) 3-Phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (Composé 2) – CRL 8326**

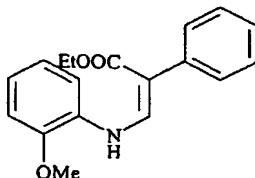
CRL8326

Sous agitation, le composé 1 (1,10 g, 4,11 mmol) est additionné par petites portions et ce, rapidement, à une solution de biphenyle (1,70 g) et de diphenyl éther (13,10 g) chauffée à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppé. Lors du refroidissement, la quinolone 2 précipite dans le milieu réactionnel. Ce produit est recueilli par filtration puis rincé par de l'éther de pétrole. Après séchage, 859 mg (94%) du composé 2 sont obtenus sous forme de cristaux blancs.

• PF 253-254°C (EtOH)

17

- IR (KBr):  $\nu$  1628, 1615, 1583, 1562, 1515  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.25-7.42 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.57-7.74 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.15 (s, 1H, =CH), 8.20 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 12.00 (s large, 1H, NH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  118.2, 119.7, 123.3, 125.4, 125.6, 125.8, 127.8 (2), 128.4 (2), 131.5, 136.2, 138.1, 139.3, 174.7.
- MS (ionspray):  $m/z$  222 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$
- *Anal.* calculé pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$ : C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33. Trouvé: C, 81.65; H, 4.80; N, 6.10.

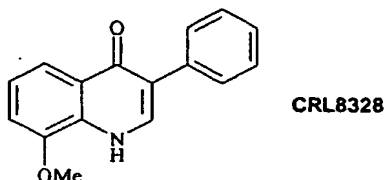
10 **EXEMPLE 2 :****8-Méthoxy-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 4)-CRL 8328****a) (Z)-3-(2-Méthoxyanilino)-2-phényl-2-propénoate d'éthyle (composé 3)**

Une solution de 2-méthoxyaniline (1,20 ml, 10,64 mmol) et d' $\alpha$ -formylphénylacétate d'éthyle (2,25 g, 1,1 eq) dans le toluène (20 ml) est chauffée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du toluène (10 ml) puis acidifié par HCl 10%. Après extraction, la phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pour donner 2,15 g (68%) du composé 3 (isomère Z) sous forme d'une huile jaune.

- IR (KBr):  $\nu$  3295, 1667, 1617, 1589, 1509  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.26 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.81-7.00 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.16-7.44 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.42 (d, 1H,  $J = 12.5$  Hz, =CH), 10.49 (d large, 1H,  $J = 12.5$  Hz, NH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.2, 55.6, 59.6, 103.1, 110.6, 112.1, 121.0, 122.0, 125.7, 127.7 (2), 129.3 (2), 130.1, 138.1, 142.2, 147.8, 168.7.
- MS (ionspray):  $m/z$  298 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$
- *Anal.* calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ : C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71. Trouvé: C, 72.60; H, 6.65; N, 4.70.

30

## b) 8-Méthoxy-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 4) - CRL 8328



Sous agitation, le composé 3 (1,10 g, 3.70 mmol) est additionné par petites portions et ce, rapidement, à une solution de biphenyle (1,52g) et de diphenyl éther (11,60 g) à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppé. Lors du refroidissement, le produit final 4 précipite dans le milieu réactionnel. Ce produit est recueilli par filtration puis rincé par de l'éther de pétrole. Après séchage, 762 mg (82%) du composé 4 sont obtenus sous forme de cristaux blancs.

• PF : 148-149°C (EtOH)

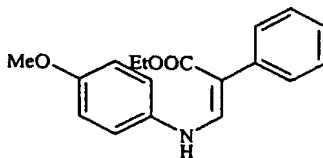
• IR (KBr):  $\nu$  1624, 1618, 1577, 1553, 1527  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.25-7.41 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.67 (d large, 2H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.75 (dd, 1H,  $J = 3.0, 7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.90 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 11.64 (s large, 1H, NH).

•  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  56.7, 111.2, 117.3, 120.5, 123.3, 126.8, 127.3, 128.4 (2), 128.8 (2), 131.1, 136.8, 138.4, 149.3, 174.8.

• MS (ionspray):  $m/z$  252 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ : C, 76.48; H, 5.21; N, 5.57. Trouvé: C, 76.18; H, 5.00; N, 5.60.

**EXEMPLE 3 :****6-Méthoxy-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 6) - CRL 8488****a) (Z)-3-(4-Méthoxyanilino)-2-phényl-2-propénoate d'éthyle (composé 5)**

Une solution de 4-méthoxyaniline (1,76 g, 14,29 mol) et d' $\alpha$ -formylphénylacétate d'éthyle (3,02 g, 1,1 eq) dans le toluène (20 ml) est chauffée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du toluène (15 ml) puis acidifié par HCl 10%. Après extraction, la phase organique obtenue est séchée sur

MgSO<sub>4</sub> puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est repris dans le méthanol où le composé 5 (isomère Z) cristallise (2,68 g, 63%).

• PF : 64-65°C (MeOH)

• IR (KBr):  $\nu$  3290, 1661, 1609, 1584, 1517 cm<sup>-1</sup>

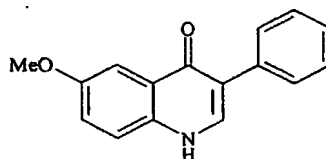
5 • <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.26 (q, 2H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.85 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.96 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.24-7.41 (m, 6H, H<sub>Ar</sub> + =CH), 10.27 (d large, 1H, J = 12.5 Hz, NH).

• <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  14.4, 55.6, 59.7, 101.7, 114.9 (2), 117.2 (2), 125.8, 127.9 (2), 129.4 (2), 134.4, 138.1, 144.8, 155.6, 169.4.

10 • MS (ionspray): m/z 298 (M+H)<sup>+</sup>

• Anal. calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71. Trouvé: C, 73.00; H, 6.42; N, 4.87.

**b) 6-Méthoxy-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 6) - CRL 8488**



15 Sous agitation, le composé 5 (600 mg, 2,02 mmol) est additionné par petites portions et ce, rapidement, à une solution de biphenyle (885 mg) et de diphenyl éther (6,5 g) chauffée à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppé. Lors du refroidissement, la quinolone 6 précipite dans le milieu réactionnel. Ce produit est recueilli par filtration

20 puis rincé par de l'éther de pétrole. Après séchage, 411 mg (81%) du composé 6 sont obtenus sous forme de cristaux blancs.

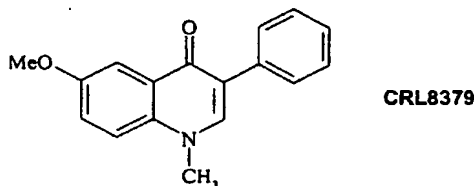
• PF : 355-356°C (lavage EtOH)

• IR (KBr):  $\nu$  3214, 1624, 1600, 1591, 1549, 1512 cm<sup>-1</sup>

25 • <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.26-7.41 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.54-7.61 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.73 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.11 (s, 1H, =CH), 12.00 (s large, 1H, NH).

• MS (ionspray): m/z 252 (M+H)<sup>+</sup>

• Anal. calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: C, 76.48; H, 5.21; N, 5.57. Trouvé: C, 76.29; H, 5.37; N, 5.67.

**EXEMPLE 4 :****6-Méthoxy-1-méthyl-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 7)-CRL 8379**

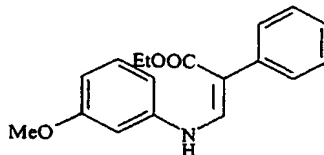
5      Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,79 mmol) du composé 6 sont solubilisés dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A cette suspension sont additionnés successivement 823 mg de carbonate de potassium (7,5 eq), puis 0,15 ml d'iodure de méthyle (3 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est repris dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et lavé par deux fois

10    par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le solide brut est recristallisé dans l'éthanol pour donner 200 mg (95%) du dérivé 7.

- PF : 156-157°C (lavage EtOH)
- IR (KBr):  $\nu$  1627, 1616, 1576, 1560, 1507  $\text{cm}^{-1}$
- 15    •  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.87 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.27-7.42 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.68 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.73-7.77 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.25 (s, 1H, =CH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  40.2, 55.4, 105.9, 118.5, 121.7, 125.4, 126.3, 127.8 (2), 128.3 (2), 134.5, 136.1, 143.0, 155.8, 173.4.
- MS (ionspray):  $m/z$  266 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>
- 20    • Anal. calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28. Trouvé: C, 77.33; H, 5.79; N, 5.09.

**EXEMPLE 5 :****7-Méthoxy-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 9)-CRL 8359**

25    a) (Z)-3-(3-Méthoxyanilino)-2-phényl-2-propénoate d'éthyle (composé 8)



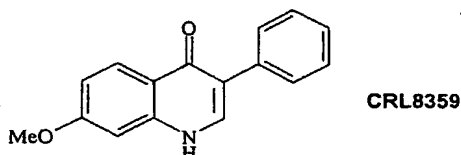
Une solution de 3-méthoxyaniline (1,55 ml, 13,79 mol) et d' $\alpha$ -formylphénylacétate d'éthyle (2,92 g, 1,1 eq) dans le toluène (20 ml) est chauffée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du toluène (15 ml) puis

acidifié par HCl 10%. Après extraction, la phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pour donner 2,30 g (56%) du composé **8** (isomère *Z*) sous forme d'un solide jaune qui cristallise dans le méthanol.

- 5
- PF : 49-50°C (MeOH)
  - IR (KBr):  $\nu$  3305, 1665, 1588  $\text{cm}^{-1}$
  - $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.25 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.53-6.61 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.16-7.35 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (d, 1H,  $J = 12.5$  Hz,  $=\text{CH}$ ), 10.32 (d large, 1H,  $J = 12.5$  Hz, NH).
  - 10 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.4, 55.2, 59.9, 101.6, 103.0, 108.0 (2), 126.0, 127.9 (2), 129.5 (2), 130.5, 137.9, 142.0, 143.5, 160.8, 169.2.
  - MS (ionspray):  $m/z$  298 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>
  - Anal. calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ : C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71. Trouvé: C, 72.56; H, 6.61; N, 4.54.

15

**b) 7-Méthoxy-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 9)-CRL 8359**



Sous agitation, le composé **8** (600 mg, 2,02 mmol) est additionné par petites portions et ce, rapidement, à une solution de biphényle (885 mg) et de diphenyl éther (6,50 g) chauffée à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppé. Lors du refroidissement, la quinolone brute précipite dans le milieu réactionnel. Ce produit est recueilli par filtration puis rincé par de l'éther de pétrole. Ce dernier est ensuite repris dans de l'éthanol à chaud. Après refroidissement, le solide insoluble est filtré pour donner 477 mg (94%) du composé **9** sous forme de cristaux blancs.

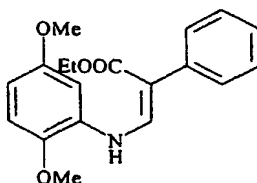
- 25
- PF : 297-298°C (lavage EtOH)
  - IR (KBr):  $\nu$  3225, 1634, 1616, 1591, 1560, 1519  $\text{cm}^{-1}$
  - $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.95 (dd, 1H,  $J = 2.5, 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.97 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.23-7.40 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.70 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.07 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 8.10 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 11.81 (s large, 1H, NH).
  - 30 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  55.9, 99.4, 113.9, 120.1, 120.7, 126.8, 128.0, 128.3 (2), 128.9 (2), 136.7, 138.3, 141.5, 162.3, 174.8.

- MS (ionspray):  $m/z$  252 ( $M+H$ )<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour  $C_{16}H_{13}NO_2$ : C, 76.48; H, 5.21; N, 5.57. Trouvé: C, 76.80; H, 5.39; N, 5.66.

## 5 **EXEMPLE 6 :**

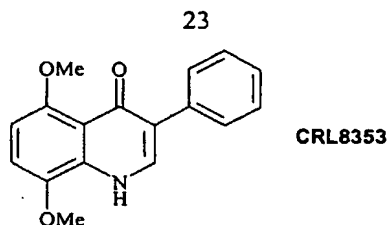
### **5,8-Diméthoxy-1-méthyl-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 11)-CRL8353**

#### **a) (Z)-3-(2,5-Diméthoxyanilino)-2-phényl-2-propénoate d'éthyle (composé 10)**



- 10 Une solution de 2,5-diméthoxyaniline (1,76 g, 11,49 mmol) et d' $\alpha$ -formylphénylacétate d'éthyle (2,43 g, 1,1 eq) dans le toluène (20 ml) est chauffée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du toluène (10 ml) puis acidifié par HCl 10%. Après extraction, la phase organique obtenue est séchée sur  $MgSO_4$  puis évaporée sous pression réduite. Le résidu isolé est cristallisé dans le
- 15 méthanol, puis filtré sur verre fritté pour donner 2,71 g (72 %) du composé 10.
- PF : 93-94°C (MeOH) .
  - IR (KBr):  $\nu$  3262, 1672, 1605, 1590, 1514  $cm^{-1}$
  - $^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.32 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz,  $CH_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.91 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.30 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz,  $CH_2$ ), 6.47 (dd, 1H,  $J$  = 2.8, 8.9 Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.65 (d, 1H,  $J$  = 2.8 Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.81 (d, 1H,  $J$  = 8.9 Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.20-7.45 (m, 6H,  $H_{Ar}$  + =CH), 10.45 (d large, 1H,  $J$  = 12.5 Hz, NH).
  - $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.4, 55.7, 56.3, 59.9, 99.8, 103.7, 105.4, 111.6, 126.0, 127.9 (2), 129.5 (2), 131.1, 138.1, 142.0, 142.5, 154.3, 168.8.
  - MS (ionspray):  $m/z$  328 ( $M+H$ )<sup>+</sup>
  - *Anal.* calculé pour  $C_{19}H_{21}NO_4$ : C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28. Trouvé: C, 70.02; H, 6.52; N, 4.18.
- 25

#### **b) 5,8-Diméthoxy-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 11) CRL 8353**



Sous agitation, le composé **10** (1,20 g, 3,66 mmol) est additionné rapidement et ce, rapidement, à une solution de biphenyle (1,52 g) et de diphenyl éther (11,60 g) chauffée à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppé. Lors du refroidissement, le produit final **11** précipite dans le milieu réactionnel. Le produit brut est recueilli par filtration puis rincé par de l'éther de pétrole. Ce dernier est repris dans de l'éthanol. La suspension est chauffée à reflux sous agitation. Après refroidissement et filtration, 753 mg (73%) du composé **11** sont obtenus sous forme de cristaux blancs.

• PF : 231-232°C (lavage EtOH)

• IR (KBr):  $\nu$  1617, 1576, 1558, 1524  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.67 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.23-7.39 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.58-7.61 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.74 (s, 1H, =CH), 11.20 (s large, 1H, NH).

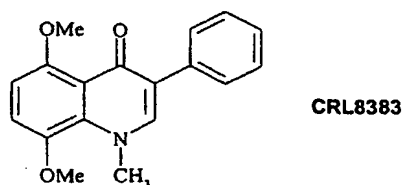
•  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  56.3, 56.4, 104.0, 111.4, 117.1, 122.3, 126.4, 127.8 (2), 128.6 (2), 132.2, 135.7, 136.3, 141.8, 153.2, 174.6.

• MS (ionspray): m/z 282 (M+H)<sup>+</sup>

• Anal. calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Trouvé: C, 72.83; H, 5.26; N, 5.09.

## 20 EXEMPLE 7 :

**5,8-Diméthoxy-1-méthyl-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 12) - CRL 8383**



Sous atmosphère d'azote, 400 mg (1,42 mmol) du composé **11** sont solubilisés dans 15 ml de N,N-diméthylformamide (DMF) anhydre. A cette suspension sont additionnés successivement 1,47 g de carbonate de potassium (7,5 eq), puis 0,26 ml d'iodure de méthyle (3 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 6 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est repris dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et lavé par deux fois par de



l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  7:3) pour donner 293 mg (70%) du dérivé 12.

• PF : 125-126°C (lavage AcOEt)

5 • IR (KBr):  $\nu$  1631, 1592, 1569  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.86 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.71 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.05 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.26-7.36 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.42 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.66 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

10 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  46.7, 56.9, 57.1, 105.6, 115.0, 120.2, 123.4, 126.8, 127.9 (2), 128.9 (2), 134.5, 135.5, 143.8, 155.2, 175.8.

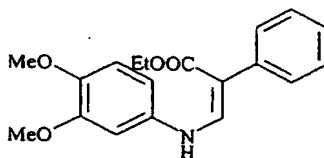
• MS (ionspray):  $m/z$  296 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. Trouvé: C, 72.88; H, 5.96; N, 4.94.

#### 15 **EXEMPLE 8 :**

**6,7-Diméthoxy-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 14)-CRL 8355**

a) **(Z)-3-(3,4-Diméthoxyanilino)-2-phényl-2-propénoate d'éthyle (composé 13)**



20 Une solution de 3,4-diméthoxyaniline (1,50 g, 9,79 mmol) et d' $\alpha$ -formylphénylacétate d'éthyle (2,07 g, 1,1 eq) dans le toluène (20 ml) est chauffée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du toluène (10 ml) puis acidifié par HCl 10%. Après extraction, la phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pour donner 1,92 g (60%) du composé 13 sous forme d'une huile qui cristallise dans le méthanol.

25 • PF : 107-108°C (MeOH)

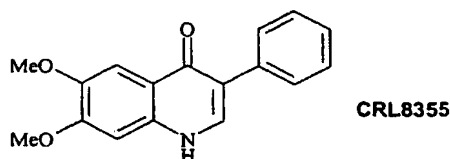
• IR (KBr):  $\nu$  3270, 1658, 1615, 1587, 1519  $\text{cm}^{-1}$

30 •  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.29 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.25 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.54-6.58 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.80 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.21-7.48 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}} + =\text{CH}$ ), 10.30 (d large, 1H,  $J = 12.5$  Hz, NH).

25

- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.3, 55.9, 56.2, 59.7, 101.0, 101.9, 106.9, 112.3, 125.8, 127.9 (2), 129.5 (2), 134.5, 138.0, 144.5, 145.0, 149.9, 169.3.
- MS (ionspray):  $m/z$  328 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28. Trouvé: C, 69.83; H, 6.63; N, 4.26.

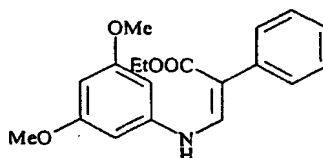
b) 6,7-Diméthoxy-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 14) - CRL 8355



Sous agitation, le composé 13 (500 mg, 1,53 mmol) est additionné par petites portions et ce, rapidement, à une solution de biphényle (675 mg) et de diphenyl éther (4,90 g) chauffée à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppé. Lors du refroidissement, le produit final 14 précipite dans le milieu réactionnel. Ce produit est recueilli par filtration puis rincé par de l'éther de pétrole. Après séchage, 391 mg (91%) du composé 14 sont obtenus sous forme de cristaux gris.

- PF : 331-332°C (lavage EtOH)
- IR (KBr):  $\nu$  3228, 1620, 1600, 1590, 1545, 1508  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.02 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.23-7.40 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.57 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.73 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.04 (s, 1H, =CH), 11.82 (s large, 1H, NH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  55.5, 55.7, 99.0, 104.8, 118.8, 119.8, 126.1, 127.8, (2), 128.4 (2), 134.9, 136.6 (2), 146.7, 152.8, 173.5.
- MS (ionspray):  $m/z$  282 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Trouvé: C, 72.85; H, 5.54; N, 5.17.

25

**EXEMPLE 9 :****5,7-Diméthoxy-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 16) CRL8352****a) (Z)-3-(3,5-Diméthoxyanilino)-2-phényl-2-propénoate d'éthyle (composé 15)**

Sous atmosphère d'azote, 1,54 g (10,05 mmol) de 3,5-diméthoxyaniline et 2,12 g (1,1 eq) d' $\alpha$ -formylphénylacétate d'éthyle dans 20 ml de toluène sont agités à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du toluène (20 ml), acidifié avec HCl à 10% puis extrait. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans du méthanol où le composé **15** cristallise. Le produit est recueilli par filtration. Le filtrat est, quant à lui, entreposé dans un congélateur à  $-78^\circ\text{C}$  où le dérivé **15** cristallise de nouveau. Les deux portions réunies conduisent à l'obtention de 2,47 g (75%) du composé **15** (isomère Z).

• PF :  $75-76^\circ\text{C}$  (MeOH)

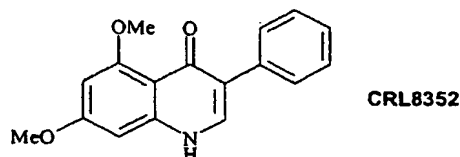
• IR (KBr):  $\nu$  3274, 1664, 1618,  $1593\text{ cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (t, 3H,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 3.71 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.23 (q, 2H,  $J = 7.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 6.10-6.14 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.18-7.37 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}} + =\text{CH}$ ), 10.27 (d large, 1H,  $J = 12.5\text{ Hz}$ , NH).

•  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.4, 55.4 (2), 59.9, 94.2 (2), 94.7, 103.1, 126.1, 127.9 (2), 129.5 (2), 137.8, 142.5, 143.4, 161.8 (2), 169.3.

• MS (ionspray):  $m/z$  328 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28. Trouvé: C, 69.42; H, 6.29; N, 4.30.

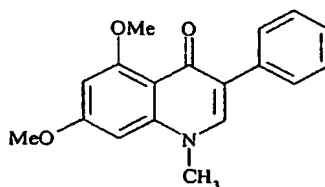
**b) 5,7-Diméthoxy-3-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 16) - CRL8352**

Sous agitation, le composé **15** (1,20 g, 3,67 mmol) est additionné par petites portions et ce, rapidement, à une solution de biphenyle (1,52 g) et de diphenyl éther (11,60 g)

chauffée à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppé. Lors du refroidissement, la quinolone **16** précipite dans le milieu réactionnel. Ce produit est recueilli par filtration puis rincé par de l'éther de pétrole. Après séchage, 650 mg (63%) du composé **16** sont obtenus sous forme de cristaux blancs.

- 5
- PF : 254-255°C (lavage EtOH)
  - IR (KBr):  $\nu$  3268, 1631, 1598, 1567, 1522  $\text{cm}^{-1}$
  - $^1\text{H}$  RMN (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.36 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.45 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.32-7.42 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.69 (d, 2H, J = 7.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.01 (s, 1H, =CH), 11.81 (s, 1H, NH).
- 10
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  55.5, 55.7, 91.2, 94.5, 111.4, 121.6, 126.1, 127.9 (2), 128.6 (2), 135.7, 136.5, 143.5, 161.4, 161.8, 174.3.
  - MS (ionspray): m/z 282 (M+H)<sup>+</sup>
  - Anal. calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Trouvé: C, 72.31; H, 5.40; N, 5.23.

15

**EXEMPLE 10 :****5,7-Diméthoxy-3-phényl-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 17)-CRL 8489**

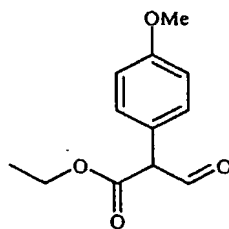
- 20
- Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,71 mmol) du composé **16** sont additionnés à 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A cette suspension sont successivement ajoutés 734 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhydre (7,5 eq), puis 0,13 ml d'iodure de méthyle (3 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et lavé par deux fois par de l'eau. La phase
- 25
- organique obtenue est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu brut est purifié sur colonne de silice (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 9:1) pour donner 162 mg (77%) du dérivé **17**.

- PF : 179-180°C (lavage ethanol)
- IR (KBr):  $\nu$  1634, 1611, 1588, 1506  $\text{cm}^{-1}$

28

- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.68 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.24 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.37 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.20-7.38 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.44 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.60-7.64 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  41.7, 55.5, 56.3, 89.9, 94.6, 112.8, 123.9, 126.9, 128.0 (2), 129.1 (2), 135.8, 140.8, 144.3, 162.8, 163.1, 175.8.
- MS (ionspray):  $m/z$  296 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$
- *Anal.* calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ : C, 73,20 ; H, 5,80; N, 4,74. Trouvé: C, 73,37 ; H, 5,67; N, 4,95.

10

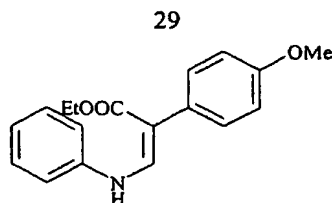
**EXEMPLE 11 :****3-(4-Méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 19)-CRL 8327****a)  $\alpha$ -Formyl-4-méthoxyphénylacétate d'éthyle**

15

Sous atmosphère d'azote, 4,08 g (0,10 mol) d'hydruure de sodium à 60% dans l'huile sont mis en suspension dans 35 ml d'éther. Le ballon est placé dans un bain de glace. Dans un premier temps, 6,86 ml (0,08 mol) de formiate d'éthyle sont additionnés au mélange initial, puis 10 ml de *p*-méthoxyphénylacétate d'éthyle (0,06 mol) sont ajoutés très lentement (surveiller le dégagement d'hydrogène pour éviter l'emballement de la réaction). L'addition effectuée, la solution est agitée à 35°C pendant 3-4 h. Le mélange devient blanc pâteux. Au cours de l'agitation, il est indispensable de veiller à ce que la réaction ne s'emballe pas (si nécessaire, ajouter de l'éther). Le mélange réactionnel est filtré, le solide blanc obtenu est lavé avec de l'éther. Ce dernier est dissous dans l'eau puis la solution résultante est acidifiée par HCl 10%. Le composé final est extrait par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée sous pression réduite pour donner 9,60 g (77%) d' $\alpha$ -formyl-4-méthoxyphénylacétate d'éthyle sous forme d'une huile brune.

30

**b) (Z)-3-Anilino-2-(4-méthoxyphényl)-2-propénoate d'éthyle (composé 18)**



Une solution d'aniline (1,85 ml, 20,30 mmol) et d' $\alpha$ -formyl-4-méthoxyphénylacétate d'éthyle (4,96 g, 1,1 eq) dans le toluène (15 ml) est chauffée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du toluène (10 ml) puis

5 acidifié par HCl 10%. Après extraction, la phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: EP/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4/6) pour donner 4,29 g (71%) du composé **18** (isomère *Z*) sous forme d'une huile jaune.

• IR (film):  $\nu$  3302, 1665, 1621, 1600, 1584  $\text{cm}^{-1}$

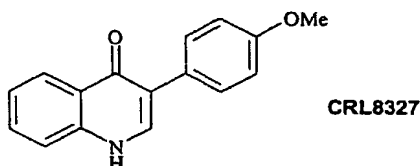
10 •  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.30 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.24 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.87-7.00 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.24-7.33 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.36 (d, 1H,  $J$  = 12.5 Hz, =CH), 10.26 (d large, 1H,  $J$  = 12.5 Hz, NH).

•  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.3, 55.1, 59.8, 102.4, 113.3 (2), 115.4 (2), 122.3, 129.6 (2), 130.2, 130.5 (2), 140.7, 143.0, 158.0, 169.4.

15 • MS (ionspray) :  $m/z$  298 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ : C, 72.71; H, 6.44; N, 4.71. Trouvé: C, 72.47; H, 6.63; N, 4.50.

**c) 3-(4-Méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 19) – CRL 8327**



20

Sous agitation, le composé **18** (1,81 g, 6,09 mmol) est additionné par petites portions et ce, rapidement, à une solution de biphényle (2,30 g) et de diphenyl éther (17,58 g) chauffée à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppé. Lors du refroidissement, la quinolone **19** précipite au sein du milieu réactionnel. Ce produit est recueilli par

25 filtration puis rincé par de l'éther de pétrole. Après séchage, 1,40 g (91%) du composé **19** sont obtenus sous forme de cristaux blancs.

• PF : 292-293°C (EtOH)

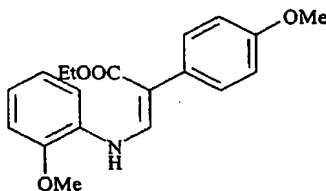
• IR (KBr):  $\nu$  1629, 1607, 1562, 1561, 1516  $\text{cm}^{-1}$

- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.54-7.67 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.09 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 8.19 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 11.96 (s, 1H, NH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  55.5, 113.7 (2), 119.6, 119.8, 123.4, 126.0, 126.3, 129.2, 129.9 (2), 131.6, 138.5, 140.2, 158.3, 175.1.
- MS (ionspray):  $m/z$  252 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ : C, 76.48; H, 5.21; N, 5.57. Trouvé: C, 76.08; H, 5.03; N, 5.60.

## 10 **EXEMPLE 12 :**

**8-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 21) - CRL 8329**

**a) (Z)-3-(2-Méthoxyanilino)-2-(4-méthoxyphényl)-2-propénoate d'éthyle (composé 20)**

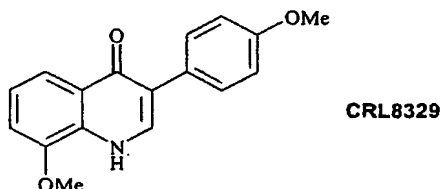


Une solution de 2-méthoxyaniline (1,25 ml, 11,08 mmol) et d' $\alpha$ -formyl-4-méthoxyphénylacétate d'éthyle (2,70 g, 1,1 eq) dans le toluène (20 ml) est chauffée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du toluène (10 ml) puis acidifié par HCl 10%. Après extraction, la phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pour donner 1,96 g (54%) du composé 20 (isomère Z) sous forme d'une huile jaune qui cristallise dans le méthanol.

- PF : 58-59°C (MeOH)
- IR (KBr):  $\nu$  3316, 1665, 1640, 1614, 1596  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.31 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.28 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.87-7.07 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.28 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (d, 1H,  $J = 13.0$  Hz,  $=\text{CH}$ ), 10.39 (d large, 1H,  $J = 13.0$  Hz, NH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.5, 55.3, 55.8, 59.8, 102.9, 110.8, 112.2, 113.4 (2), 121.1, 122.0, 130.5, 130.7 (3), 141.8, 148.0, 158.0, 169.1.

- MS (ionspray):  $m/z$  328 ( $M+H$ )<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour  $C_{19}H_{21}NO_4$ : C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28. Trouvé: C, 69.39; H, 6.40; N, 4.52.

5 **b) 8-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 21)**  
**CRL 8329**

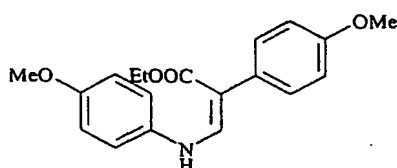


Sous agitation, le composé **20** (1,30 g, 3,97 mmol) est additionné par petites portions et ce, rapidement, à une solution de biphenyle (1,36 g) et de diphenyl éther (10,40 g) chauffée à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppé. Lors du refroidissement du milieu réactionnel, le produit précipite. 972 mg (87%) du composé **21** sont ainsi recueillis par filtration sous forme de cristaux blancs.

- PF : 192-193°C (EtOH)
- IR (KBr):  $\nu$  3250, 1611, 1545  $cm^{-1}$
- 15 • <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.21-7.29 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.62 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.75 (dd, 1H, J = 2.8, 7.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.86 (s, 1H, =CH), 11.57 (s large, 1H, NH).
- <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  55.1, 56.1, 110.7, 113.4 (2), 116.8, 120.0, 122.9, 126.5, 128.3, 129.4 (2), 130.1, 136.7, 148.5, 158.0, 174.6.
- 20 • MS (ionspray):  $m/z$  282 ( $M+H$ )<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour  $C_{17}H_{15}NO_3$ : C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Trouvé: C, 72.50; H, 5.55; N, 5.11.

**EXEMPLE 13 :**

25 **6-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 23)-CRL 8490**  
**a) (Z)-3-(4-Méthoxyanilino)-2-(4-méthoxyphényl)-2-propénoate d'éthyle (composé 22)**





Une solution de 4-méthoxyaniline (1,47 g, 11,94 mmol) et d' $\alpha$ -formyl-4-méthoxyphénylacétate d'éthyle (2,92 g, 1,1 eq) dans le toluène (25 ml) est chauffée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du toluène (15 ml) puis acidifié par HCl 10%. Après extraction, la phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pour donner 2,89 g (74%) du composé **22** (isomère *Z*) sous forme d'un solide jaune qui cristallise dans le méthanol.

• PF : 90-91°C (MeOH)

10 • IR (KBr):  $\nu$  3283, 1660, 1613, 1586, 1518  $\text{cm}^{-1}$

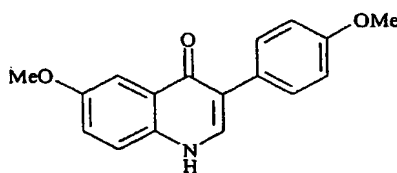
•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.32 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.27 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.87-7.02 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.27-7.33 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}} + =\text{CH}$ ), 10.24 (d large, 1H,  $J = 13.0$  Hz, NH).

15 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.4, 55.2, 55.5, 59.6, 101.2, 113.3 (2), 114.9 (2), 116.8 (2), 130.5 (2), 134.4, 141.2, 155.4, 157.9, 169.5.

• MS (ionspray):  $m/z$  328 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28. Trouvé: C, 69.99; H, 6.62; N, 4.10.

20 **b) 6-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 23)-CRL 8490**



25 Sous agitation, le composé **22** (1,00 g, 3,05 mmol) est additionné par petites portions et ce, rapidement, à une solution de biphenyle (1,35 g) et de diphenyl éther (9,80 g) chauffée à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppé. Lors du refroidissement, la quinolone **23** précipite dans le milieu réactionnel. Ce produit est recueilli par filtration puis rincé par de l'éther de pétrole. Après séchage, 790 mg (92%) du composé **23** sont obtenus sous forme de cristaux blancs.

30 • PF : 335-336°C (lavage EtOH)

• IR (KBr):  $\nu$  3212, 1621, 1607, 1588, 1557, 1515  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.95 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.29 (dd, 1H,  $J = 3.0, 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.54 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.60 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.68 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.06 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 12.0 (s large, 1H, NH).

5 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  55.1, 55.3, 104.7, 113.3 (2), 118.4, 119.9, 122.0, 125.3, 126.7, 128.7, 129.4 (2), 133.9, 155.6, 157.9, 173.9.

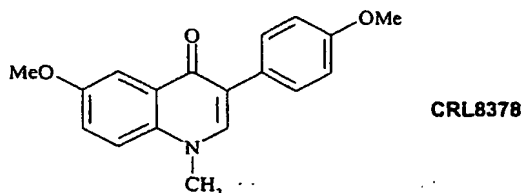
• MS (ionspray):  $m/z$  282 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Trouvé: C, 72.77; H, 5.40; N, 4.80.

10

#### EXEMPLE 14 :

#### 6-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 24)- CRL 8378



15 Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,71 mmol) du composé 23 sont solubilisés dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A cette suspension sont additionnés successivement 736 mg de carbonate de potassium (7,5 eq), puis 0,13 ml d'iodure de méthyle (3 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par  
20 deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  9:1) pour donner 188 mg (90%) du composé 24 sous forme de cristaux blancs.

• PF : 139-140°C (EtOH)

25 • IR (KBr):  $\nu$  1608, 1559, 1512  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.78 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.96 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (dd, 1H,  $J = 3.0, 9.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.65-7.72 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.20 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ).

30 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  40.3, 55.1, 55.4, 105.8, 113.3 (2), 118.3, 118.4, 121.6, 127.7, 128.4, 129.4 (2), 134.5, 142.5, 155.7, 157.9, 173.5.

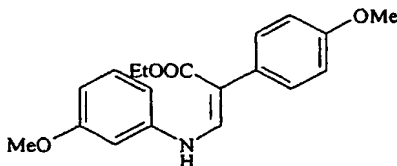
• MS (ionspray):  $m/z$  296 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

- *Anal.* calculé pour  $C_{18}H_{17}NO_3$ : C, 72.95; H, 6.12; N, 4.73. Trouvé: C, 73.06; H, 6.01; N, 4.60.

**EXEMPLE 15 :**

- 5 **7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 26)-CRL8358**  
**et 5-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 27)-**  
**CRL8491**

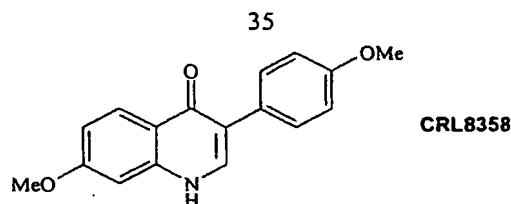
a) **(Z)-3-(3-Méthoxyanilino)-2-(4-méthoxyphényl)-2-propénoate d'éthyle (25)**



- 10 Une solution de 3-méthoxyaniline (1,75 ml, 15,57 mmol) et d' $\alpha$ -formyl-4-méthoxyphénylacétate d'éthyle (3,81 g, 1,1 eq) dans le toluène (25 ml) est chauffée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du toluène (15 ml) puis acidifié par HCl 10%. Après extraction, la phase organique obtenue est séchée sur  $MgSO_4$  puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est
- 15 purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant:  $CH_2Cl_2$ ) pour donner 3,57 g (70%) du composé 25 (isomère Z) sous forme d'un solide blanc qui cristallise dans le méthanol.

- PF : 60-61°C (MeOH)
- IR (KBr):  $\nu$  3306, 1668, 1626, 1600, 1586  $cm^{-1}$
- 20 •  $^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.29 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz,  $CH_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.25 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz,  $CH_2$ ), 6.53-6.61 (m, 3H,  $H_{Ar}$ ), 6.88 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.19 (t, 1H,  $J$  = 8.0 Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.25 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.34 (d, 1H,  $J$  = 12.5 Hz, =CH), 10.25 (d large, 1H,  $J$  = 12.5 Hz, NH).
- $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.4, 55.3 (2), 59.9, 101.5, 102.6, 107.9, 108.0,
- 25 113.4 (2), 130.3, 130.5, 130.7 (2), 142.1, 143.0, 158.1, 160.9, 169.5.
- MS (ionspray):  $m/z$  328 ( $M+H$ ) $^+$
- *Anal.* calculé pour  $C_{19}H_{21}NO_4$ : C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28. Trouvé: C, 69.47; H, 6.63; N, 4.41.

- 30 b) **7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 26) -**  
**CRL8358**



Sous agitation, le composé **25** (1,00 g, 3,05 mmol) est additionné par petites portions et ce, rapidement, à une solution de biphenyle (1,35 g) et de diphenyl éther (9,80 g) chauffée à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppé. Lors du refroidissement, la quinolone **25** précipite dans le milieu réactionnel. Ce produit est recueilli par filtration puis rincé par de l'éther de pétrole. Le solide blanc obtenu est lavé de nouveau avec de l'éthanol. Après séchage, 440 mg (51%) du composé **26** sont obtenus.

- PF : 306-307°C (lavage EtOH)

- IR (KBr):  $\nu$  3225, 1636, 1590, 1560, 1517  $\text{cm}^{-1}$

- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.91-6.97 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>), 7.65 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.01 (s, 1H, =CH), 8.09 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 11.74 (s large, 1H, NH).

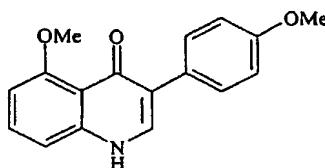
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  55.1, 55.4, 98.8, 113.3 (2), 119.4, 120.1, 125.4, 127.4, 128.5, 129.4 (2), 137.0, 141.0, 157.9, 161.7, 174.4.

- MS (ionspray): m/z 282 (M+H)<sup>+</sup>

- Anal. calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Trouvé: C, 72.80; H, 5.51; N, 4.78.

#### c) 5-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 27)-

**CRL8491**



Le filtrat obtenu précédemment (qui a contenu le composé **26**) est évaporé pour donner 43 mg (5%) du composé **27**.

- PF : 215-216°C (EtOH)

- IR (KBr):  $\nu$  1664, 1628, 1573, 1518  $\text{cm}^{-1}$

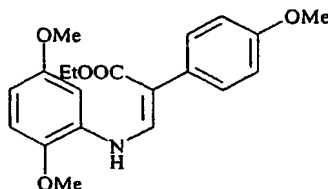
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.73 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.92 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.05 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.47 (t, 1H, J = 7.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.85 (s, 1H, =CH), 11.74 (s large, 1H, NH).

- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  55.5, 56.2, 104.6, 110.6, 113.7 (2), 116.7, 122.0, 129.1, 130.2 (2), 132.3, 136.1, 142.6, 158.4, 160.4, 175.1.
- MS (ionspray):  $m/z$  312 ( $M+H$ ) $^+$
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ : C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Trouvé: C, 72.36; H, 5.19; N, 5.13.

**EXEMPLE 16 :**

**5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 29) – CRL 8351**

- 10 a) **(Z)-3-(2,5-Diméthoxyanilino)-2-(4-méthoxyphényl)-2-propénoate d'éthyle (composé 28)**

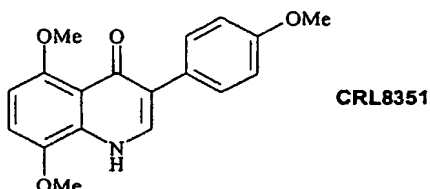


15 Une solution de 2,5-diméthoxyaniline (1,07 g, 7,00 mmol) et d'  $\alpha$ -formyl-4-méthoxyphénylacétate d'éthyle (1,71 g, 1,1 eq) dans le toluène (15 ml) est chauffée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du toluène (15 ml) puis acidifié par HCl 10%. Après extraction, la phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée sous pression réduite. Le résidu isolé est cristallisé dans le méthanol, puis filtré sur verre fritté pour donner 1,30 g (52%) du composé 28.

- PF : 65-66°C (EtOH)
- IR (KBr):  $\nu$  3288, 1667, 1593, 1514  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.30 (t, 3H,  $J$  = 7.2 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.28 (q, 2H,  $J$  = 7.2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.44 (dd, 1H,  $J$  = 2.8, 8.9 Hz,  $\text{H}_{Ar}$ ), 6.63 (d, 1H,  $J$  = 2.8 Hz,  $\text{H}_{Ar}$ ), 6.80 (d, 1H,  $J$  = 9.0 Hz,  $\text{H}_{Ar}$ ), 6.88 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz,  $\text{H}_{Ar}$ ), 7.26 (d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz,  $\text{H}_{Ar}$ ), 7.31 (d, 1H,  $J$  = 12.5 Hz, =CH), 10.37 (d large, 1H,  $J$  = 12.5 Hz, NH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  14.4, 55.3, 55.7, 56.4, 59.9, 100.0, 103.3, 105.2, 111.6, 113.4 (2), 130.5, 130.6 (2), 131.3, 141.4, 142.4, 158.1, 154.4, 169.0
- MS (ionspray):  $m/z$  358 ( $M+H$ ) $^+$

37

- *Anal.* calculé pour  $C_{20}H_{23}NO_5$ : C, 67.21; H, 6.49; N, 3.92. Trouvé: C, 66.97; H, 6.56; N, 4.08.

**b) 5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 29)**5 **CRL 8351**

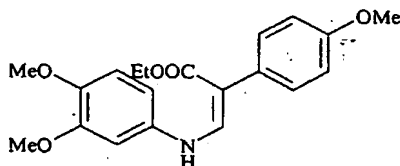
10 Sous agitation, le composé **28** (1.10 g, 3,08 mmol) est additionné par petites portions et ce, rapidement, à une solution de biphenyle (3,00 g) et de diphenyl éther (7,51 g) chauffée à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppée. Lors du refroidissement, la quinolone **29** précipite dans le milieu réactionnel. Ce produit est recueilli par filtration puis rincé par de l'éther de pétrole. Après séchage, 680 mg (71%) du composé **29** sont obtenus sous forme de cristaux blancs.

- PF : 124-125°C (EtOH)
- IR (KBr):  $\nu$  3282, 1618, 1580, 1560, 1532  $\text{cm}^{-1}$
- 15 •  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.66 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.92 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.13 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.52 (d, 2H, J = 9.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.68 (s, 1H, =CH), 11.12 (s large, 1H, NH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  55.0, 56.2, 56.3, 103.8, 111.2, 113.2 (2), 117.0, 122.0, 128.5, 129.6 (2), 132.1, 135.0, 141.8, 153.2, 157.9, 174.7.
- 20 • MS (ionspray): m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour  $C_{18}H_{17}NO_4$ : C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50. Trouvé: C, 69.29; H, 5.40; N, 4.55.

**EXEMPLE 17 :**

**6,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 31) – CRL 8354**

**a) (Z)-3-(3,4-Diméthoxyanilino)-2-(4-méthoxyphényl)-2-propénoate d'éthyle (composé 30)**



Une solution de 3,4-diméthoxyaniline (1,76 g, 11,49 mmol) et d' $\alpha$ -formyl-4-méthoxyphénylacétate d'éthyle (2,81 g, 1,1 eq) dans le toluène (20 ml) est chauffée à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du toluène (10 ml) puis acidifié par HCl 10%. Après extraction, la phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: EP/AcOEt 7/3) pour donner 2,67 g (65%) du composé 30 sous forme d'un solide jaune pâle.

• PF : 88-89°C (EtOH)

• IR (KBr):  $\nu$  1663, 1620, 1586, 1522, 1513  $\text{cm}^{-1}$

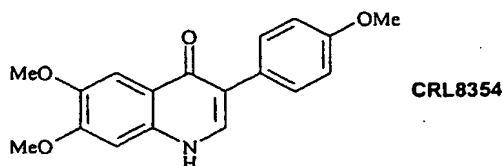
•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.30 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.28 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.44 (dd, 1H,  $J = 2.8, 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.63 (d, 1H,  $J = 2.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.80 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.88 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.26 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (d, 1H,  $J = 12.5$  Hz,  $=\text{CH}$ ), 10.37 (d large, 1H,  $J = 12.5$  Hz, NH).

•  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.5, 55.3, 56.0, 56.3, 59.8, 101.0, 101.5, 106.9, 112.3, 113.4 (2), 130.4 (2), 130.7, 134.9, 144.0, 145.0, 150.0, 158.0, 169.6.

• MS (ionspray):  $m/z$  358 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ : C, 67.21; H, 6.49; N, 3.92. Trouvé: C, 67.49; H, 6.63; N, 3.82.

**b) 6,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 31) CRL 8354**

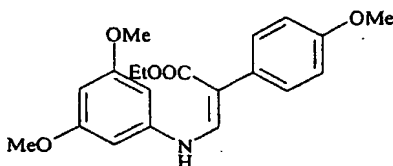


Sous agitation, le composé **30** (900 mg, 2,52 mmol) est additionné par petites portions et ce, rapidement, à une solution de biphenyle (1,18 g) et de diphenyl éther (8,05 g) chauffée à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppé. Lors du refroidissement, le produit final précipite au sein du milieu réactionnel. Ce produit est  
5 recueilli par filtration puis rincé abondamment par de l'éther de pétrole. Après séchage, 667 mg (85%) du composé **31** sont obtenus sous forme de cristaux blancs.

- PF : 310-311°C (lavage EtOH)
- IR (KBr):  $\nu$  3218, 1618, 1606, 1589, 1547, 1515  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s,  
10 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.92 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.99 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.54 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>), 7.65 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.97 (s, 1H, =CH), 11.74 (s large, 1H, NH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  55.0, 55.4, 55.6, 98.9, 104.7, 113.2 (2), 118.5, 119.7, 128.8, 129.4 (2), 134.8, 135.9, 146.6, 152.7, 157.8, 173.6.
- MS (ionspray): m/z 312 (M+H)<sup>+</sup>
- 15 • Anal. calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50. Trouvé: C, 69.19; H, 5.33; N, 4.65.

#### EXEMPLE 18 :

5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé **33**) –  
20 CRL 8337  
a) (Z)-3-(3,5-Diméthoxyanilino)-2-(4-méthoxyphényl)-2-propénoate d'éthyle  
(composé **32**)

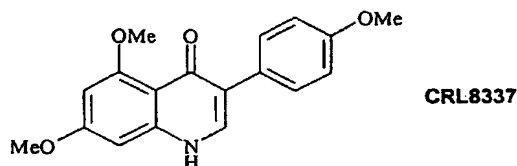


Sous atmosphère d'azote, 4,59 g (29,96 mmol) de 3,5-diméthoxyaniline et 7,32 g (1,1  
25 eq) d' $\alpha$ -formyl-4-méthoxyphénylacétate d'éthyle dans 20 ml de toluène sont agitées à reflux pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué avec du toluène (20 ml), acidifié avec HCl à 10% et extraite. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans du méthanol où le composé **32** cristallise. Le produit est recueilli par filtration. Le filtrat est,  
30 quant à lui, entreposé dans un congélateur à -78 °C où le composé **32** cristallise de nouveau. Les deux portions réunies conduisent à l'obtention de 6,10 g (57%) du composé **32** (isomère Z).



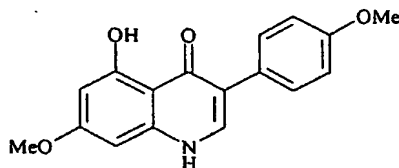
- PF : 93-94°C (EtOH)
- IR (KBr):  $\nu$  1666, 1608, 1588, 1513  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.30 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.26 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.13-6.16 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.89 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.25-7.34 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}} + =\text{CH}$ ), 10.27 (d large, 1H,  $J = 12.5$  Hz, NH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.4, 55.2, 55.3, 55.4, 59.9, 94.0 (2), 94.5, 102.6, 113.3 (2), 130.1, 130.6 (2), 142.5, 142.8, 158.1, 161.8 (2), 169.4.
- MS (ionspray):  $m/z$  358 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

10 **b) 5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 33) – CRL 8337**



Le composé 32 (3,1 g, 8,67 mmol) est additionné par petites portions et ce, rapidement, à une solution de biphenyle (8,45 g) et de diphenyl éther (21,13 g) chauffée à 250°C. Après 10 min, le chauffage est stoppé. Lors du refroidissement, le produit final précipite au sein du milieu réactionnel. Le produit est recueilli par filtration puis rincé par de l'éther de pétrole. Après séchage, 900 mg du composé final 33 sont obtenus sous forme de cristaux blancs. Le filtrat est, quant à lui, évaporé puis repris par de l'éther de pétrole pour donner une pâte visqueuse. Le surnageant est éliminé et le résidu est dissous dans de l'acétate d'éthyle où le produit final précipite de nouveau. Après filtration sur verre fritté et séchage, 750 mg du composé 33 sont recueillis. Le rendement global de la réaction est de 62%.

- PF : 262-263°C (lavage EtOH)
- IR (KBr):  $\nu$  3261, 1625, 1606, 1557, 1519, 1511  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.76 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.30 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.49 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.90 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.52 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.75 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 11.45 (s large, 1H, NH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  55.5, 55.7, 56.1, 91.6, 94.9, 111.8, 113.6 (2), 121.8, 129.2, 130.1 (2), 135.4, 144.0, 158.3, 161.9, 162.2, 174.8.
- MS (ionspray):  $m/z$  312 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

**EXEMPLE 19 :****5-Hydroxy-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 34) – CRL 8492**

5 Le composé **33** (1,00 g, 3,21 mmol) est solubilisé dans 30 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre (DMF). Quinze gouttes de HBr 48% dans H<sub>2</sub>O sont additionnés à la solution. La réaction est agitée à 90°C pendant 5 h. Le DMF est évaporé et le résidu est repris dans 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 15 ml d'H<sub>2</sub>O. Après extraction, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée. Le produit obtenu est

10 recristallisé dans l'éthanol pour donner 762 mg (80%) du composé **34**.

• PF : 236-237°C (EtOH)

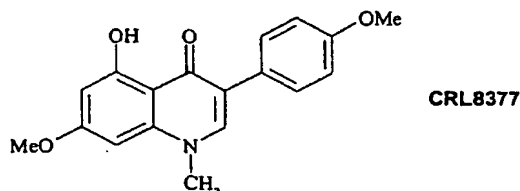
• IR (KBr):  $\nu$  3206, 1667, 1610, 1557, 1515, 1448 cm<sup>-1</sup>

• <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.19 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.43 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.96 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.60 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.07 (s, 1H, =CH), 12.23 (s large, 1H, NH), 14.99 (s, 1H, OH).

15

• <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  55.1, 55.4, 89.5, 96.4, 108.3, 113.4 (2), 118.0, 126.9, 129.6 (2), 138.5, 141.4, 158.2, 163.0, 163.4, 179.1.

• MS (ionspray): m/z 298 (M+H)<sup>+</sup>

**EXEMPLE 20 :****5-Hydroxy-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 35)- CRL 8377**

Sous atmosphère d'azote, 760 mg (2,56 mmol) du composé **34** sont solubilisés dans

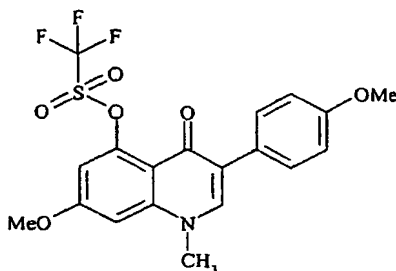
25 15 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A cette suspension sont additionnés successivement 706 mg de carbonate de potassium (2 eq), puis 0,16 ml d'iodure de méthyle (1 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 2 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous

pression réduite. Le solide brut est lavé avec de l'acétate d'éthyle chaud pour donner 710 mg (89%) du dérivé 35.

- PF : 166-167°C (lavage AcOEt)
- IR (KBr):  $\nu$  1648, 1615, 1561, 1516  $\text{cm}^{-1}$
- 5 •  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 6.17 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.38 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.95 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.50 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.54 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 15.22 (s, 1H, OH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  41.4, 55.3, 55.5, 89.1, 96.4, 109.0, 113.8 (2), 120.0, 126.4, 129.7 (2), 142.0, 142.2, 159.0, 164.3, 165.1, 179.6.
- 10 • MS (ionspray):  $m/z$  312 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ : C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50. Trouvé: C, 69.27; H, 5.67; N, 4.47.

#### EXEMPLE 21 :

- 15 **7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-5-trifluorométhanesufonate-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 36)-CRL8493**



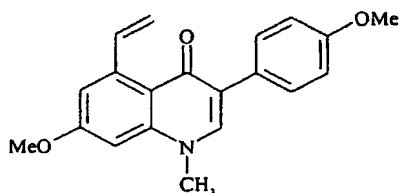
- Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,64 mmol) du composé 35 sont solubilisés dans 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre et 0,16 ml de pyridine (3 eq) à 0°C. A cette solution sont additionnés 0,32 ml d'anhydride triflique (3 eq) à 0°C. La réaction est agitée à température ambiante pendant 1,5 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est repris dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et lavé par deux fois par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: AcOEt/EP 4:6) pour donner 201 mg (71%) du dérivé 36.

- PF : 184-185°C
- IR (KBr):  $\nu$  1628, 1593, 1513  $\text{cm}^{-1}$

- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,76 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.71 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.74 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.89 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.51 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.52 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  41.2, 55.1, 56.4, 99.5, 106.7, 113.2, 113.4 (2), 121.1, 127.2, 129.8 (2), 143.0, 143.1, 149.0, 158.3, 160.9, 172.9.
- MS (ionspray):  $m/z$  444 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

**EXEMPLE 22 :****7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-5-vinyl-1,4-dihydro-4-quinolinone**

10 (composé 37)-CRL8494



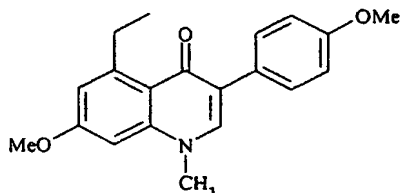
Sous atmosphère d'azote, 62 mg de tétrakistriphénylphosphine palladium (0) et 54 mg de chlorure de lithium sont mis en suspension dans 4 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. Parallèlement, 400 mg (0,90 mmol) du composé 36 et 0,4 ml (1,5 eq) de vinyltributylétain sont dissous dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A l'aide d'une aiguille de transfert, la solution contenant le triflate est versée à la première solution. Le mélange réactionnel final est agité à 90°C pendant 1,5 h. Après refroidissement, le solvant est évaporé. Le résidu est repris avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé par une solution de fluorure de potassium à 10%. La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  7:3) pour donner 200 mg (69%) du composé 37.

- PF : 130-131°C ( $\text{AcOEt}/\text{EP}$ )
- IR (KBr):  $\nu$  1624, 1603, 1582, 1506  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.68 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.29 (dd, 1H,  $J = 1.8, 11.00$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 5.45 (dd, 1H,  $J = 1.8, 17.3$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 6.59 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.89 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.91 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.45 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.52 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.10 (dd, 1H,  $J = 11.0, 17.3$  Hz,  $\text{CH}_{\text{vinyle}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  41.3, 55.2, 55.4, 97.4, 111.7, 113.5 (2), 114.4, 118.8, 122.5, 127.8, 129.9 (2), 139.8, 140.8, 142.8, 144.2, 158.6, 161.3, 177.2.
- MS (ionspray):  $m/z$  322 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

- *Anal.* calculé pour  $C_{20}H_{19}NO_3$ : C, 74.75; H, 5.96 N, 4.36. Trouvé: C, 74.97; H, 6.16; N, 4.44.

**EXEMPLE 23 :**

- 5 **5-Ethyl-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 38) - CRL 8393**

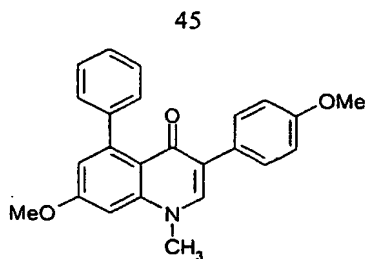


Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,62 mmol) du composé 37 sont solubilisés dans 15 ml d'acétate d'éthyle. A cette solution sont additionnés 20 mg de palladium sur charbon (10%). L'hydrogénation est effectuée à l'aide d'un appareil de Parr sous 50 psi d'hydrogène à température ambiante pendant 7 h. Le catalyseur est éliminé par filtration sur célite. Le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant:  $CH_2Cl_2/AcOEt$  9:1) pour donner 160 mg (79%) du composé 38.

- 15 • PF : 124-125°C (AcOEt)
- IR (KBr):  $\nu$  1634, 1610, 1586, 1557, 1508  $cm^{-1}$
- $^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz,  $CH_3$ ), 3.44 (q, 2H, J = 7.2 Hz,  $CH_2$ ), 3.67 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.51 (d, 1H, J = 2.5 Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.74 (d, 1H, J = 2.5 Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.91 (d, 2H, J = 8.8 Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.44 (s, 1H, =CH), 7.52 (d, 2H, J = 8.8 Hz,  $H_{Ar}$ ).
- 20 •  $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  15.4, 28.8, 40.5, 54.4 (2), 94.9, 112.5, 112.6 (2), 118.4, 121.8, 127.4, 129.1 (2), 139.6, 142.7, 149.8, 157.5, 160.3, 176.3.
- MS (ionspray): m/z 324 ( $M+H$ )<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour  $C_{20}H_{21}NO_3$ : C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33. Trouvé: C, 74.50; H, 6.31; N, 4.50.
- 25

**EXEMPLE 24 :**

**7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-5-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 39)- CRL 8394**

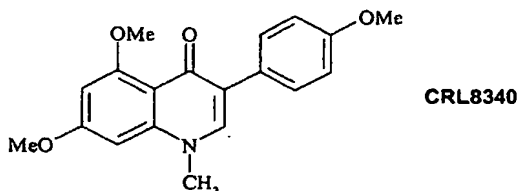


Sous atmosphère d'azote, 100 mg (0,22 mmol) du composé **35** et 17 mg de tétrakistriphénylphosphine palladium (0) sont dissous dans 4 ml de dioxane. La solution est agitée à température pendant 30 minutes. 42 mg (1,5 eq) d'acide phénylboronique  
5 dissous dans 2 ml d'éthanol sont additionnés à la solution réactionnelle, puis 2 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate est ajoutée. Le mélange biphasique est agité à reflux pendant 3 h. Après refroidissement, le dioxane est évaporé, la phase aqueuse obtenue est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 x 5 ml). La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur  
10  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  9:1) pour donner 60 mg (71%) du composé **39**.

- PF : 204-205°C
- IR (KBr):  $\nu$  1635, 1612, 1579, 1558, 1510  $\text{cm}^{-1}$
- 15 •  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.78 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.75 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.77 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.85 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.26-7.34 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.48 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.53 (s, 1H, =CH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  41.4, 55.4, 55.7, 97.9, 113.6 (2), 115.5, 115.6, 118.8, 122.8, 126.4, 127.5 (2), 128.1 (2), 130.1 (2), 141.2, 143.2, 143.8, 146.8, 158.6,  
20 160.8, 175.7.
- MS (ionspray):  $m/z$  372 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : C, 77.61; H, 5.70; N, 3.77. Trouvé: C, 77.27; H, 5.81; N, 3.59.

**EXEMPLE 25 :**

**5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 40) – CRL 8340**



5

Sous atmosphère d'azote, 500 mg (1,61 mmol) du composé 33 sont additionnés à 20 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A cette suspension sont successivement ajoutés 1,66 g de  $K_2CO_3$  anhydre (7,5 eq), puis 0,30 ml d'iodure de méthyle (3 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h. Les solvants sont évaporés.

10 Le résidu est repris dans le  $CH_2Cl_2$  et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $MgSO_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu brut est purifié sur colonne de silice (éluant:  $CH_2Cl_2/AcOEt$  9:1) pour donner 418 mg (80%) du dérivé 40.

- PF : 172-173°C (lavage EtOH)

15

- IR (KBr):  $\nu$  1636, 1610, 1587, 1505  $cm^{-1}$

- $^1H$  RMN (250 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  3.76 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.43 (s, 1H,  $H_{Ar}$ ), 6.49 (s, 1H,  $H_{Ar}$ ), 6.91 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.54 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.92 (s, 1H, =CH).

- $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  40.9, 55.0, 55.5, 55.8, 90.5, 94.5, 111.8, 113.1 (2), 121.2, 128.4, 129.7 (2), 141.0, 143.9, 157.8, 161.9, 162.2, 173.9.

20

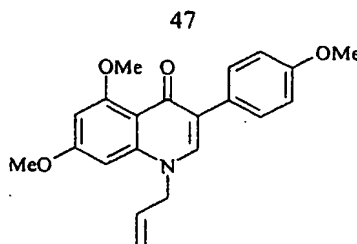
- MS (ionspray):  $m/z$  326 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**EXEMPLE 26 :**

**1-Allyl-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 41)-CRL8495 et 4-(Allyloxy)-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)quinoline (composé 42)-CRL 8496**

25

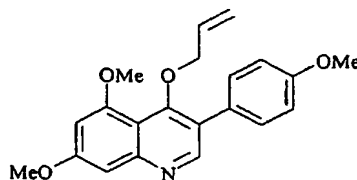
**a) 1-Allyl-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 41)- CRL8495**



Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,64 mmol) du composé **33** sont additionnés à 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement 666 mg de carbonate de potassium anhydre (7,5 eq), puis 0,17 ml de bromure d'allyle (3 eq). Après 5 h d'agitation, 3 eq de bromure d'allyle sont de nouveau ajoutés au mélange réactionnel. La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  7:3) pour donner 25 mg (11%) du composé **42** et 160 mg (71%) du dérivé **41**.

- PF 169-170°C
- IR (KBr):  $\nu$  1629, 1610, 1581, 1511  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.63-4.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.20 (d, 1H,  $J = 17.0$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 5.32 (d, 1H,  $J = 11.3$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 5.92-6.07 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 6.27 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.35 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.91 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.45 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.60 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  55.1, 55.2, 55.6, 56.0, 90.2, 94.2, 112.6, 113.2 (2), 118.1, 123.3, 127.9, 129.9 (2), 131.2, 139.3, 143.3, 158.4, 162.3, 162.8, 175.6.
- MS (ionspray):  $m/z$  352 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : C, 71.78; H, 6.02; N, 3.99. Trouvé: C, 72.03; H, 5.88; N, 3.80.

**b) 4-(Allyloxy)-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)quinoline (composé 42)-CRL 8496**



- huile
- IR (KBr):  $\nu$  1617, 1567, 1512  $\text{cm}^{-1}$



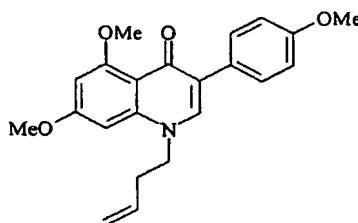
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.16 (d, 2H,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.01 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 5.15 (d, 1H,  $J = 17.0$  Hz,  $=\text{CH}_2$ ), 5.78-5.89 (m, 1H,  $=\text{CH}$ ), 6.56 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.99 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.06 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.58 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.74 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  55.3, 55.5, 56.0, 75.0, 99.3, 100.5, 111.9, 113.8 (2), 117.8, 125.4, 127.8, 130.8 (2), 133.6, 152.7, 153.2, 157.0, 159.0, 159.8, 160.7.
- MS (ionspray):  $m/z$  352 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ : C, 71.78; H, 6.02; N, 3.99. Trouvé: C, 71.67; H, 5.93; N, 4.21.

**EXEMPLE 27 :**

**1-(3-Butényl)-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone**  
(composé 43)-CRL 8497 et 4-(3-Butényloxy)-5,7-diméthoxy-3-(4-

méthoxyphényl)quinoline (composé 44)-CRL 8498

a) **1-(3-Butényl)-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone**  
(composé 43)-CRL 8497



Sous atmosphère d'azote, 500 mg (1,61 mmol) du composé 33 sont additionnés à 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement 1,67 g de carbonate de potassium anhydre (7,5 eq), puis 0,82 ml de 4-bromobut-1-ène (5 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  7:3) pour donner 47 mg (8%) du composé 44 et 335 mg (57%) du dérivé 43.

- huile
- IR (KBr):  $\nu$  1633, 1612, 1592, 1579  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.52 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.99 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.03 (dd, 1H,  $J$

49

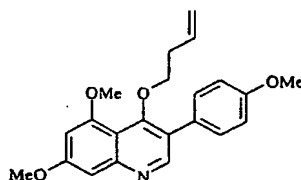
= 1.5, 17.2 Hz, =CH<sub>2</sub>), 5.09 (d, 1H, J = 9.8 Hz, =CH<sub>2</sub>), 5.67-5.81 (m, 1H, =CH), 6.23 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.30 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.84 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.34 (s, 1H, =CH), 7.51 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>).

• <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 32.3, 53.0, 55.1, 55.2, 56.0, 89.7, 93.9, 112.7, 113.1 (2), 118.4, 122.8, 128.0, 129.8 (2), 133.1, 139.6, 142.8, 158.3, 162.3, 162.9, 175.5.

• MS (ionspray): m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>

• Anal. calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: C, 72.31; H, 6.34; N, 3.83. Trouvé: C, 72.63; H, 6.14; N, 3.72.

**b) 4-(3-Butényloxy)-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)quinoline (composé 44)-CRL8498**



• huile

• IR (KBr): ν 1616, 1568, 1514 cm<sup>-1</sup>

• <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.31 (q, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.68 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.96-5.03 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 5.60-5.77 (m, 1H, =CH), 6.54 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.99 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.04 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.56 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.72 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>).

• <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 34.4, 55.2, 55.5, 56.0, 73.6, 99.6, 100.4, 111.8, 113.8 (2), 116.5, 125.3, 127.8, 130.8 (2), 134.7, 152.7, 153.2, 156.9, 159.0, 160.2, 160.6.

• MS (ionspray): m/z 352 (M+H)<sup>+</sup>

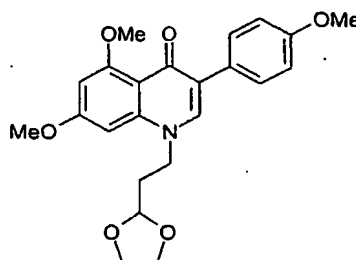
• Anal. calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: C, 72.31; H, 6.34; N, 3.83. Trouvé: C, 72.56; H, 6.44; N, 4.02.

**EXEMPLE 28 :**

**1-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)éthyl]-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 45)-CRL 8499 et 4-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)éthoxy]-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)quinoline (composé 46)-CRL 8500**

50

a) 1-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)éthyl]-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 45)-CRL 8499

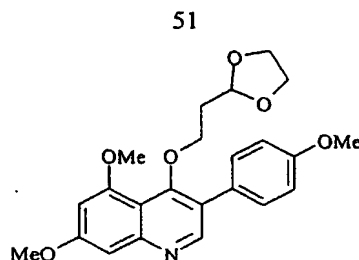


Sous atmosphère d'azote, 500 mg (1,61 mmol) du composé 33 sont additionnés à  
5 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A cette suspension sont ajoutés  
successivement 1,67 g de carbonate de potassium anhydre (7,5 eq), puis 0,94 ml de 2-  
(2-bromoéthyl)-1,3-dioxolane (5 eq). Le milieu réactionnel est agité à température  
ambiante pendant 18 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans l'acétate  
d'éthyle et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  
10 MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par  
chromatographie sur colonne de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 7:3) pour donner 139 mg (21%) du  
composé 46 et 450 mg (68%) du dérivé 45.

- PF : 141-142°C
- IR (KBr):  $\nu$  cm<sup>-1</sup>
- 15 • <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.20-2.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85-4.05 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 4.18 (t, 2H, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.97 (t, 1H, J = 3.8 Hz, CH), 6.34 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.42 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.90 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.48 (s, 1H, =CH), 7.58 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>).
- <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  31.7, 48.4, 55.2, 55.3, 56.1, 65.1 (2), 89.6, 94.3,  
20 101.6, 112.8, 113.3 (2), 123.4, 128.1, 129.9 (2), 139.5, 142.9, 158.5, 162.6, 163.0, 175.6.
- MS (ionspray): m/z 412 (M+H)<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>: C, 67.14; H, 6.12; N, 3.40. Trouvé: C, 67.41; H, 5.95; N, 3.17.

25

b) 4-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)éthoxy]-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)quinoline (composé 46)-CRL 8500



• huile

• IR (KBr):  $\nu$  1616, 1568, 1514  $\text{cm}^{-1}$

5 •  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.91 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.73-3.88 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.84 (t, 1H,  $J = 4.7$  Hz, CH); 6.54 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.98 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.05 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.54 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.71 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

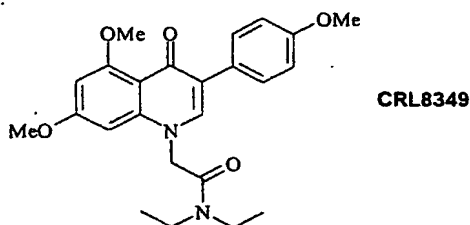
10 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.5, 55.2, 55.5, 56.0, 64.7 (2), 70.3, 99.2, 100.3, 102.0, 111.8, 113.8 (2), 125.4, 127.7, 130.8 (2), 152.6, 153.1, 156.9, 159.0, 160.2, 160.7.

• MS (ionspray):  $m/z$  412 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ : C, 67.14; H, 6.12; N, 3.40. Trouvé: C, 66.81; H, 6.30; N, 3.62.

#### 15 **EXEMPLE 29 :**

***N,N*-Diéthyl-2-[5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]acétamide (composé 47) – CRL 8349**



20 Sous atmosphère d'azote, 1,0 g (3,21 mmol) de composé 33 est solubilisé dans 30 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. 115 mg (1,5 eq) d'hydrure de sodium, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions au milieu réactionnel (réaction exothermique). Le 2-chloro-*N,N*-diéthylacétamide (0,88 ml, 2 eq) diluée dans 5 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre est ajouté au milieu. La réaction est chauffée pendant 3 h à 90°C. Après refroidissement, de l'eau est versée sur

25 le mélange réactionnel qui est extrait ensuite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu

obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 7:3) pour donner 1,17 g (86%) du composé 47.

- PF : 245-246°C (lavage EtOH)

- IR (KBr):  $\nu$  1655, 1630, 1613, 1581 cm<sup>-1</sup>

5 • <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.15 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.27 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.40-3.45 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.70 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>CO), 5.98 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.32 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.88 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.34 (s, 1H, =CH), 7.56 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H<sub>Ar</sub>).

10 • <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  13.0, 14.4, 40.9, 41.5, 54.8, 55.1, 55.2, 56.1, 89.8, 94.3, 112.5, 113.2 (2), 123.2, 128.0, 130.0 (2), 140.3, 143.8, 158.4, 162.3, 162.8, 164.8, 175.8.

- MS (ionspray): m/z 425 (M+H)<sup>+</sup>

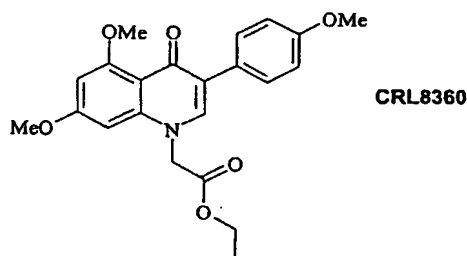
- Anal. calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 67.91; H, 6.65; N, 6.60. Trouvé: C, 68.14; H, 6.80; N, 6.45.

15

### EXEMPLE 30 :

2-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo1,4-dihydro-1-quinoliny]acétate d'éthyle (composé 48) – CRL 8360 et 2-[[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolinyloxy]acétate d'éthyle (composé 49)-CRL 8502

20 a) 2-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo1,4-dihydro-1-quinoliny]acétate d'éthyle (composé 48) -CRL 8360



Sous atmosphère d'azote, 150 mg (0,48 mmol) de composé 33 sont solubilisés dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. 173 mg (1,5 eq) d'hydruure de sodium, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions au milieu réactionnel (réaction exothermique). Une solution de bromoacétate d'éthyle (0,11 ml, 2 eq) est ajoutée au milieu. La réaction est chauffée pendant 2,5 h à 90°C. Après refroidissement, de l'eau est versée sur le mélange réactionnel qui est ensuite agité pendant 15 min. La solution est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu

25

30

est purifié par chromatographie sur colonne de silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  7:3) pour donner 119 mg (10%) du composé **49** et 120 mg (63%) de dérivé **48**.

• PF : 238-239°C ( $\text{AcOEt/EP}$ )

• IR (KBr):  $\nu$  1747, 1635, 1614, 1582  $\text{cm}^{-1}$

5 •  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.26 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.66 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6.07 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.36 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.89 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.56 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

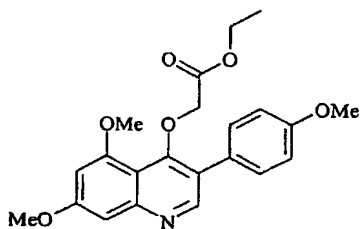
10 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.1, 55.0, 55.2, 55.3, 56.2, 62.2, 89.4, 94.4, 112.5, 113.4 (2), 124.0, 127.7, 130.1 (2), 139.8, 143.6, 158.7, 162.8, 163.2, 167.4, 175.9.

• MS (ionspray):  $m/z$  398 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ : C, 66.49; H, 5.83; N, 3.52. Trouvé: C, 66.23; H, 6.96; N, 3.75.

15

**b) 2-[[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolinyloxy]acétate d'éthyle**  
(composé **49**)-CRL 8502



• huile

20 • IR (KBr):  $\nu$  1739, 1617, 1569, 1514  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.26 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.20 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.21 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6.56 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.99 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.06 (d, 2H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.61 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.74 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ).

25 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.3, 55.4, 55.7, 56.2, 61.1, 68.3, 99.6, 100.6, 111.3, 114.2 (2), 125.1, 126.9, 130.9 (2), 152.8, 153.4, 156.8, 158.9, 159.4, 161.0, 168.5.

• MS (ionspray):  $m/z$  398 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

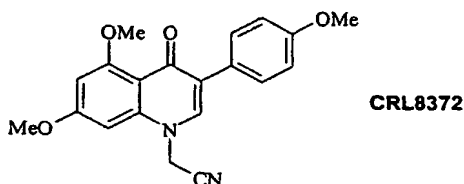
30 • Anal. calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ : C, 66.49; H, 5.83; N, 3.52. Trouvé: C, 66.55; H, 5.72; N, 3.46.

**EXEMPLE 31 :**

**[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]acétonitrile (composé 50)- CRL 8372 et {[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-**

5 **quinoliny]oxy}acétonitrile (composé 51)-CRL 8503**

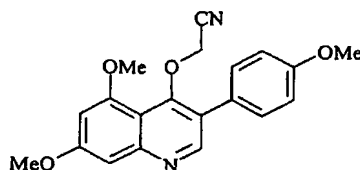
**a) [5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]acétonitrile (composé 50)- CRL 8372**



Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,64 mmol) du composé 33 sont solubilisés dans  
10 15 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A cette solution sont ajoutés  
successivement 665 mg de carbonate de potassium anhydre (7,5 eq), puis 0,13 ml de  
bromoacétonitrile (3 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h. Le  
carbonate de potassium est éliminé par filtration et les solvants sont évaporés. Le résidu  
est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique  
15 obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le solide brut est  
recristallisé dans le méthanol pour donner 27 mg (12%) du composé 51 et 140 mg (62%)  
du dérivé 50.

- PF : 256-257°C (EtOH)
- IR (KBr):  $\nu$  2216, 1660, 1607  $\text{cm}^{-1}$
- 20 •  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.83 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.24 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.43 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.91 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.34 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.51 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  39.4, 55.1, 55.8, 56.0, 90.7, 94.8, 111.5, 113.1 (2), 115.9, 122.5, 127.6, 129.7 (2), 139.8, 142.5, 158.2, 162.3, 162.5, 174.2.
- 25 • MS (ionspray):  $m/z$  351 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00. Trouvé: C, 68.67; H, 5.03; N, 7.78.

b) {[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-2-quinolinyloxy]acetonitrile  
(composé 51)-CRL 8503



5 • huile

• IR (KBr):  $\nu$  1616, 1572, 1516  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.39 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6.63 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.04 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.09 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.55 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.77 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

10 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

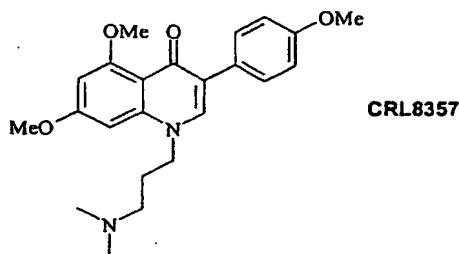
• MS (ionspray):  $m/z$  351 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00. Trouvé: C, 68.79; H, 4.95; N, 7.78.

15 **EXEMPLE 32 :**

*N*-[3-(Diméthylamino)propyl]-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 52) – CRL 8357 et *N*-{2-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}propyl-*N,N*-diméthylamine (composé 53)-CRL 8504

20 a) *N*-[3-(Diméthylamino)propyl]-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 52) – CRL 8357



Sous atmosphère d'azote, 300 mg (0,96 mmol) du composé 33 sont solubilisés dans 20 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. 35 mg d'hydrure de sodium (1,5 eq), préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions au milieu réactionnel (réaction exothermique). Le chlorure de 3-diméthylaminopropyle (234 mg, 2 eq) dissous dans 5 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre est ajouté au



milieu réactionnel. La réaction est chauffée pendant 2 h à 90°C. Après refroidissement, le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et l'eau. Après extraction, la phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (Et<sub>2</sub>O/MeOH 8:2, puis CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) pour donner 50 mg (13%) du composé **53** et 191 mg (50%) du dérivé **52**.

- huile

- IR (KBr):  $\nu$  1636, 1609, 1594, 1514 cm<sup>-1</sup>

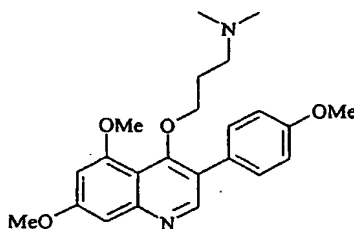
- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.91-1.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.18 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.25 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.31 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.34 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.87 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.52 (s, 1H, =CH), 7.55 (d, 2H, J = 8.5 Hz, H<sub>Ar</sub>).

- <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  25.7, 45.0 (2), 51.0, 55.0, 55.2, 55.4, 55.9, 89.7, 94.0, 112.7, 113.4 (2), 122.8, 128.0, 129.8 (2), 139.9, 142.9, 158.2, 162.3, 162.7, 175.5.

- MS: m/z 397 (M+H)<sup>+</sup>

- Anal. calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 69.68; H, 7.12; N, 7.07. Trouvé: C, 70.14; H, 6.90; N, 7.21.

**b) N-{2-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}propyl-N,N-diméthylamine (composé 53)-CRL8504**



- huile

- IR (KBr):  $\nu$  1617, 1568, 1514 1246 cm<sup>-1</sup>

- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.85-1.91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.45 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.71 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.56 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.99 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.05 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.70 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>).

•  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  26.6, 44.1 (2), 55.5, 55.7, 56.3, 56.4, 72.4, 99.6, 100.7, 111.6, 114.0 (2), 125.6, 127.9, 131.2 (2), 153.0, 153.2, 156.7, 158.9, 159.9, 160.9.

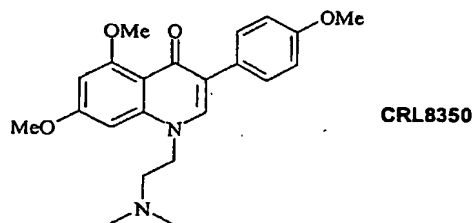
• MS (ionspray):  $m/z$  397 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

5 • *Anal.* calculé pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 69.68; H, 7.12; N, 7.07. Trouvé: C, 69.53; H, 6.92; N, 7.16.

### EXEMPLE 33 :

10 *N*-[3-(Diméthylamino)éthyl]-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 54) – CRL 8350 et *N*-[2-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy]éthyl-*N,N*-diméthylamine (55)-CRL8505

a) *N*-[3-(Diméthylamino)éthyl]-5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 54) – CRL 8350



15 Sous atmosphère d'azote, 300 mg (0,96 mmol) du composé 33 sont solubilisés dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. 35 mg d'hydrure de sodium (1,5 eq), préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions au milieu réactionnel (réaction exothermique). Le chlorure de 3-diméthylaminoéthyle (206 mg, 2 eq) dissous dans 5 ml de DMF anhydre est ajouté au milieu réactionnel. La réaction est chauffée pendant 2-3 h à 90°C. Après refroidissement, le solvant est évaporé. Le résidu est repris dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et l'eau. Après extraction, la phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice traité par de la triéthylamine (éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99,5:0,5) pour donner 55 mg (15%) du composé 55 et 221 mg

20 (60%) du dérivé 54.

• PF : 172-173°C (EtOH)

• IR (KBr):  $\nu$  1637, 1609, 1594, 1514  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.26 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.64 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.03 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ),

58

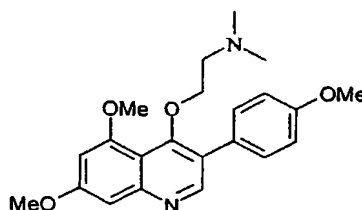
6.29 (d, 2H,  $J = 2.0$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.84 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.40 (s, 1H, =CH), 7.52 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ).

•  $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  45.6 (2), 51.9, 55.1, 55.2, 56.0, 56.8, 89.5, 94.0, 112.7, 113.2 (2), 123.0, 128.0, 129.9 (2), 139.7, 143.0, 158.3, 162.4, 162.9, 175.5.

5 • MS :  $m/z$  383 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

• *Anal.* calculé pour  $C_{22}H_{26}N_2O_4$ : C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32. Trouvé: C, 68.87; H, 7.01; N, 7.49.

10 b) *N*-{2-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}éthyl-*N,N*-diméthylamine (55)-CRL8505



• PF : 100-101°C (EtOH)

• IR (KBr):  $\nu$  1616, 1577, 1566, 1512, 1243  $cm^{-1}$

15 •  $^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.16 (s, 6H,  $NCH_3$ ), 2.46 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz,  $NCH_2$ ), 3.73 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz,  $OCH_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.97 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.55 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.99 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.05 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.56 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 8.71 (s, 1H,  $H_{Ar}$ ).

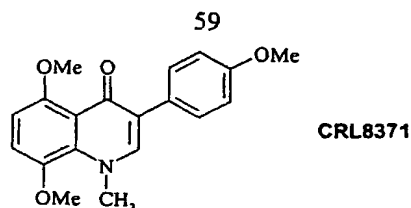
•  $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  45.6 (2), 55.3, 55.5, 56.0, 58.8, 71.7, 99.2, 100.4, 111.8, 113.8 (2), 125.4, 127.7, 130.9 (2), 152.8, 153.3, 157.0, 159.1, 160.5, 160.7.

20 • MS (ionspray):  $m/z$  383 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

• *Anal.* calculé pour  $C_{22}H_{26}N_2O_4$ : C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32. Trouvé: C, 68.87; H, 6.69; N, 7.47.

**EXEMPLE 34 :**

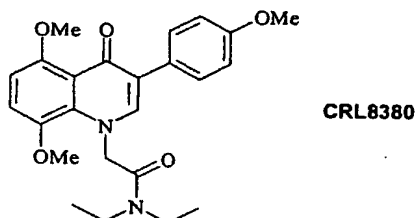
25 **5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 56) – CRL 8371**



Sous atmosphère d'azote, 400 mg ( 1,28 mmol) du composé **29** sont additionnés à 20 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A cette suspension sont successivement ajoutés 1,33 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhydre (7,5 eq), puis 0,24 ml d'iodure de méthyle (3 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu brut est purifié sur colonne de silice (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> puis AcOEt) pour donner 313 mg (75%) du dérivé **56**.

- PF : 78-79°C (AcOEt/EP)
- IR (KBr):  $\nu$  1630, 1589, 1568, 1511 cm<sup>-1</sup>
- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.82 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.70 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.92 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.05 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.40 (s, 1H, =CH), 7.60 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>).
- <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  46.8, 55.3, 56.9, 57.1, 105.4, 113.5 (2), 114.9, 120.0, 123.1, 127.8, 130.0 (2), 134.5, 143.4, 143.8, 155.1, 158.6, 176.0.
- MS (ionspray): m/z 326 (M+H)<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>: C, 70.14; H, 5.89; N, 4.30. Trouvé: C, 69.85; H, 5.75; N, 4.13.

**EXEMPLE 35 : *N,N*-Diéthyl-2-[5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinolinyl]acétamide (composé 57)-CRL 8380**



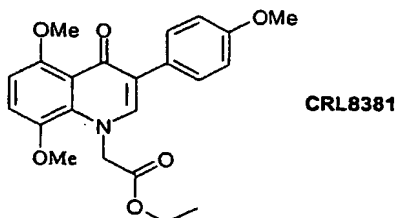
Sous atmosphère d'azote, 300 mg (0,96 mmol) du composé **29** sont solubilisés dans 15 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. 35 mg (1,44 mmol, 1,5 eq) de NaH, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions au milieu réactionnel (réaction exothermique). Le 2-chloro-*N,N*-diéthylacétamide (2 eq) est ajouté. La réaction est chauffée pendant 3 h à 90°C. Après refroidissement, le solvant

est évaporé. Le résidu est repris dans de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par de l'eau, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  7:3) pour donner 258 mg (63%) du composé 57.

- 5 • PF : 162-163°C (AcOEt)
- IR (KBr):  $\nu$  1653, 1627, 1604, 1570, 1513  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.17 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.28 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.36 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.45 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 6.65 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.87 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.98 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.29 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.61 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- 10 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13.1, 14.1, 40.6, 41.1, 55.2, 57.2, 57.5, 58.5, 105.5, 113.3 (2), 114.9, 119.9, 123.3, 127.7, 130.1 (2), 134.2, 143.2, 143.6, 155.3, 158.6, 166.4, 176.1.
- 15 • MS (ionspray):  $m/z$  425 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ : C, 67.91; H, 6.65; N, 6.60. Trouvé: C, 68.29; H, 6.78; N, 6.43.

### EXEMPLE 36 :

- 20 2-[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]acétate d'éthyle (composé 58) – CRL 8381 et 2-[[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolinyloxy]acétate d'éthyle (composé 59)-CRL 8506
- a) 2-[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]acétate d'éthyle (composé 58) – CRL 8381

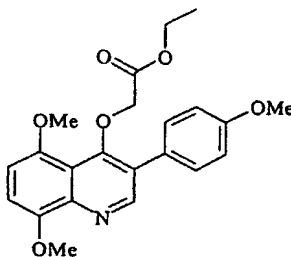


- 25 Sous atmosphère d'azote, 300 mg (0,96 mmol) du composé 29 sont solubilisés dans 15 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 35 mg (1,5 eq) de NaH, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions à la solution réactionnelle (réaction exothermique). Une solution de bromoacétate d'éthyle
- 30 (0,22 ml, 2 eq) diluée dans 5 ml de DMF est ajoutée au milieu. La réaction est chauffée pendant 3 h à 90°C. Après refroidissement, de l'eau est versée sur le mélange

réactionnel. La solution réactionnelle est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  7:3) pour donner 47 mg (12%) de composé **59** et 212 mg (55%) de dérivé **58**.

- 5 • PF : 116-117°C (lavage  $\text{Et}_2\text{O}$ )
- IR (KBr):  $\nu$  1752, 1634, 1592, 1572, 1514  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.28 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.25 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.90 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.69 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.89 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.99 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.30 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.60 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- 10 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.2, 55.2, 56.5, 56.9, 59.1, 61.4, 105.6, 113.4 (2), 114.1, 119.7, 123.6, 127.5, 130.0 (2), 133.5, 142.9, 142.9, 155.1, 158.7, 168.3, 176.1.
- MS (ionspray):  $m/z$  398 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ : C, 66.49; H, 5.83; N, 3.52. Trouvé: C, 66.19; H, 5.96; N, 3.72.
- 15

**b) 2-[[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolinyloxy]acétate d'éthyle (composé 59)-CRL8506**



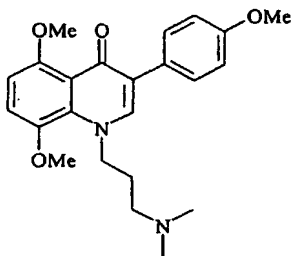
- 20 • PF : 90-91°C (lavage  $\text{Et}_2\text{O}$ )
- IR (KBr):  $\nu$  1763, 1611, 1590, 1517  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.24 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.20 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.23 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.83 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.96 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.00 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.63 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.88 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ).
- 25 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.3, 55.4, 56.2, 56.5, 61.1, 70.1, 106.3, 107.3, 114.2 (2), 116.8, 126.7, 127.6, 131.1 (2), 142.5, 149.2, 149.9, 152.1, 158.4, 159.6, 168.5.
- MS (ionspray):  $m/z$  398 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

- *Anal.* calculé pour  $C_{22}H_{23}NO_6$ : C, 66.49; H, 5.83; N, 3.52. Trouvé: C, 66.17; H, 6.01; N, 3.67.

**EXEMPLE 37 :**

- 5 1-[3-(Diméthylamino)propyl]-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 60)-CRL8507 et *N*-{2-[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}propyl-*N,N*-diméthylamine (composé 61)-CRL 8508

- a) 1-[3-(Diméthylamino)propyl]-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 60)-CRL 8507



10

- Sous atmosphère d'azote, 300 mg (0,96 mmol) du composé 29 est solubilisé dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 35 mg (1,5 eq) de NaH, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions à la solution réactionnelle (réaction exothermique). Le chlorure de 3-diméthylaminopropyle
- 15 (305 mg, 2 eq) dissous dans 5 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre est ajouté au milieu réactionnel. La réaction est chauffée pendant 3 h à 90°C. Après refroidissement, de l'eau est versée sur le mélange réactionnel. La solution réactionnelle est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique obtenue est séchée sur  $MgSO_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par
- 20 chromatographie sur colonne de silice (AcOEt/ $NH_3$  95:5 puis 1% MeOH) pour donner 46 mg (12%) de composé 61 et 283 mg (74%) de dérivé 60.

- huile

- IR (film):  $\nu$  1629, 1598, 1569, 1512  $\text{cm}^{-1}$

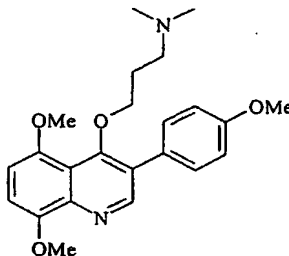
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.84 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.11 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.11-2.16 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.42 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.67 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.87 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.99 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.52 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.59 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28.5, 45.0 (2), 55.2, 56.0, 56.1, 56.7, 56.9, 105.5, 113.4 (2), 114.2, 120.5, 122.8, 128.0, 129.9 (2), 133.1, 143.3, 143.5, 155.1, 158.6, 176.2.

- MS (ionspray):  $m/z$  397 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

- Anal. calculé pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 69.68; H, 7.12; N, 7.07. Trouvé: C, 69.77; H, 6.80; N, 7.03.

15 b) *N*-{2-[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}propyl-*N,N*-diméthylamine (composé 61)-CRL 8508



- huile

- IR (film):  $\nu$  1611, 1588, 1515  $\text{cm}^{-1}$

- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.69-1.75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.11 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.19 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.68 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.80 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.92 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.48 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.56 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.84 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ).

- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  28.3, 45.4 (2), 55.4, 56.2, 56.5, 56.7, 73.4, 105.9, 107.0, 114.0 (2), 117.4, 127.7, 128.0, 131.1 (2), 142.6, 149.5, 149.9, 152.1, 159.4, 160.1.

- MS (ionspray):  $m/z$  397 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

- Anal. calculé pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 69.68; H, 7.12; N, 7.07. Trouvé: C, 69.43; H, 6.99; N, 6.88.

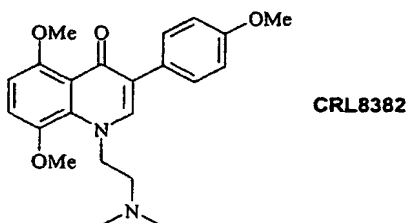


**EXEMPLE 38 :**

*N*-[3-(Diméthylamino)éthyl]-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 62) – CRL 8382 et *N*-{2-[5,8-Diméthoxy-3-(4-

5 méthoxyphényl)-4-quinolyloxy}éthyl-*N,N*-diméthylamine (composé 63) – CRL 8370

a) *N*-[3-(Diméthylamino)éthyl]-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 62) – CRL 8382

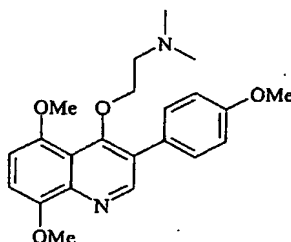


Sous atmosphère d'azote, 300 mg (0,96 mmol) du composé 29 sont solubilisés dans  
10 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 35 mg (1,5 eq) de NaH, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions à la solution réactionnelle (réaction exothermique). Le chlorure de 3-diméthylaminoéthyle (280 mg, 2 eq) dissous dans 5 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre est ajouté au milieu réactionnel. La réaction est chauffée pendant 3 h à 90°C. Après  
15 refroidissement, de l'eau est versée sur le mélange réactionnel. La solution réactionnelle est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique obtenue est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 7:3) pour donner 40 mg (11%) de composé 63 et 236 mg (64%) de dérivé 62.

- 20 • PF : 69-70°C (lavage Et<sub>2</sub>O)
- IR (KBr):  $\nu$  1627, 1590, 1570, 1514 cm<sup>-1</sup>
- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.23 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.61 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.66 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.88 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.99 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.44 (s, 1H, =CH), 7.60 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>).
- 25 • <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  45.8 (2), 55.3, 55.8, 56.5, 56.9, 59.6, 105.4, 113.4 (2), 114.0, 120.3, 123.1, 128.0, 130.0 (2), 133.3, 143.1, 143.3, 155.1, 158.6, 176.1.
- MS (ionspray): m/z 383 (M+H)<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32. Trouvé: C, 68.78; H, 6.67; N, 7.16.
- 30

65

**b) *N*-{2-[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}éthyl-*N,N*-diméthylamine (composé 63) – CRL 8370**



• huile

- 5 • IR (film):  $\nu$  1611, 1582, 1514  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.16 (s, 6H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.48 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.75 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.82 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.00 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.59 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.85 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ).
- 10 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45.7 (2), 55.5, 56.2, 56.5, 58.9, 71.9, 105.8, 107.1, 114.0 (2), 117.4, 127.7, 128.0, 131.1 (2), 142.6, 149.6, 149.9, 152.1, 159.4, 160.3.
- MS (ionspray):  $m/z$  383 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32. Trouvé: C, 68.77; H, 6.80; N, 7.22.

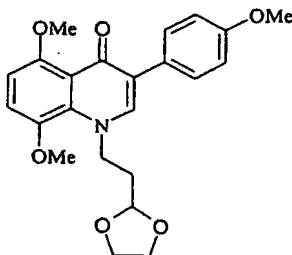
15

**EXEMPLE 39 :**

**1-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)éthyl]-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 64) –CRL8509 et 4-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)éthoxy]-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)quinoline (exemple 65)-CRL8510**

20

**a) 1-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)éthyl]-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 64)-CRL8509**



25 Sous atmosphère d'azote, 300 mg (0,96 mmol) du composé 29 sont additionnés à 10 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement 1,00 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhydre (7,5 eq), puis 0,34 ml de 2-(2-bromoéthyl)-1,3-

dioxolane (3 eq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt puis AcOEt/MeOH 95:5) pour donner 105 mg (26%) du composé **65** et 240 mg (61%) du dérivé **64**.

- huile

- IR (film):  $\nu$  1631, 1596, 1568, 1512  $\text{cm}^{-1}$

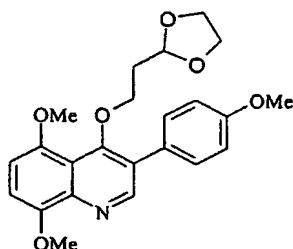
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.12-2.19 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80-3.97 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4.53 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.83 (t, 1H,  $J = 4.4$  Hz, CH), 6.70 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.91 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.03 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.49 (s, 1H, =CH), 7.62 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.7, 53.5, 55.4, 56.7, 57.1, 65.1 (2), 102.0, 105.7, 113.6 (2), 114.2, 120.6, 123.3, 128.1, 130.1, 133.3 (2), 143.0, 143.4, 155.3, 158.7, 176.3.

- MS (ionspray):  $m/z$  412 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

- Anal. calculé pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ : C, 67.14; H, 6.12; N, 3.40. Trouvé: C, 66.82; H, 6.28; N, 3.31.

20 b) 4-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)éthoxy]-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphenyl)quinoline (composé **65**)-CRL8510



- huile

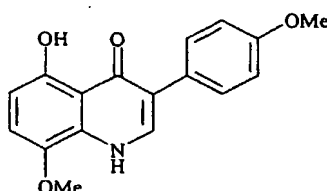
- IR (film):  $\nu$  1611, 1584, 1572, 1517  $\text{cm}^{-1}$

- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.86-1.93 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70-3.84 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.80 (t, 2H,  $J = 5.0$  Hz, CH), 6.77 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.90 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.96 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.55 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.81 (s, 1H, =CH).

- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.5, 53.5, 56.1, 56.3, 64.7 (2), 70.5, 102.0, 105.7, 107.0, 113.9 (2), 117.2, 127.5, 127.9, 131.0 (2), 142.4, 149.4, 149.7, 152.0, 159.3, 159.9.
  - MS (ionspray):  $m/z$  412 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>
- 5     • *Anal.* calculé pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ : C, 67.14; H, 6.12; N, 3.40. Trouvé: C, 67.31; H, 6.36; N, 3.56.

**EXEMPLE 40 :**

10     **5-Hydroxy-8-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 66)-CRL 8391**



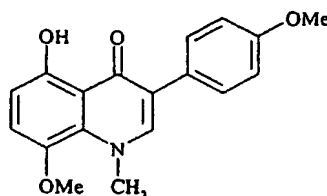
Sous atmosphère d'azote, 1,00 g (3,22 mmol) du composé 29 est solubilisé dans 15 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre, puis 10 gouttes d'une solution d'HBr à 48% dans  $\text{H}_2\text{O}$  sont additionnées. La réaction est agitée à reflux pendant 2 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu brut est purifié sur colonne de silice (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  9:1) pour donner 850 mg (89%) du dérivé 66.

- PF : 169-170°C (EtOH)
- 20     • IR (KBr):  $\nu$  3254, 3222, 1651, 1612, 1589, 1567, 1515  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.55 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.86 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.92 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.43 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.56 (s, 1H, =CH), 10.21 (s large, 1H, NH), 13.56 (s, 1H, OH).
  - $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  55.3, 56.4, 106.5, 113.1, 113.9 (2), 114.0, 120.9, 126.7, 129.9 (2), 130.3, 137.3, 139.4, 154.3, 158.9, 180.6.
- 25     • MS (ionspray):  $m/z$  298 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ : C, 68.68; H, 5.09; N, 4.71. Trouvé: C, 69.03; H, 5.32; N, 4.66.

30     **EXEMPLE 41 :**

68

**5-Hydroxy-8-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone  
(composé 67) – CRL 8392**

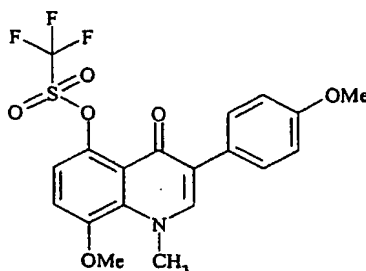


Sous atmosphère d'azote, 850 mg (2.86 mmol) du composé 66 sont solubilisés dans  
 5 15 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A cette solution sont successivement  
 ajoutés 790 mg de  $K_2CO_3$  anhydre (2 eq), puis 0,18 ml ml d'iodure de méthyle (1 eq). La  
 réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h. Les solvants sont évaporés.  
 Le résidu est repris dans le  $CH_2Cl_2$  et lavé par deux fois par de l'eau. La phase  
 organique obtenue est séchée sur  $MgSO_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le  
 10 résidu brut est purifié sur colonne de silice (éluant:  $CH_2Cl_2$ /AcOEt 9:1) pour donner 863  
 mg (97%) du dérivé 67.

- PF : 140-141°C (AcOEt/EP)
- IR (KBr):  $\nu$  1636, 1621, 1571, 1563, 1517  $cm^{-1}$
- $^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.84 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.15 (s, 3H,  
 15  $OCH_3$ ), 6.68 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.96 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.11 (d, 1H,  $J = 8.8$   
 Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.53 (s, 1H,  $=CH$ ), 7.54 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 14.80 (s, 1H, OH).
- $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  47.3, 55.4, 57.8, 108.8, 113.8 (2), 115.4, 118.2,  
 120.0, 126.5, 129.8 (2), 131.9, 141.0, 145.5, 156.6, 158.9, 179.9.
- MS (ionspray):  $m/z$  312 ( $M+H$ ) $^+$
- Anal. calculé pour  $C_{18}H_{17}NO_4$ : C, 69.44; H, 5.50; N, 4.50. Trouvé: C, 69.76; H, 5.32;  
 20 N, 4.69.

**EXEMPLE 42 :**

**8-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-5-trifluorométhanesufonate-1,4-dihydro-  
 25 4-quinolinone (composé 68)-CRL8511**



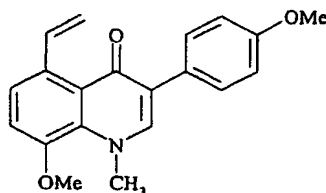
Sous atmosphère d'azote, 400 mg (1,28 mmol) du composé **67** sont solubilisés dans 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre et 0,32 ml de pyridine (3 eq) à 0°C. A cette solution sont additionnés 0,65 ml d'anhydride triflique (3 eq) dilué dans 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre à 0°C. La réaction est agitée à température ambiante pendant 1,5 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est repris dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et lavé par deux fois par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique obtenue est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner 397 mg (70%) du dérivé **68**.

- PF : 179-180°C (AcOEt)
- IR (KBr):  $\nu$  1630, 1610, 1592, 1560, 1515 cm<sup>-1</sup>
- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.78 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.85 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.98 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.03 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.46 (s, 1H, =CH), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>).
- <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  46.3, 54.4, 55.6, 110.8, 112.8 (2), 116.1, 121.1, 122.4, 125.9, 128.9 (2), 132.7, 141.2, 143.6, 149.2, 158.0, 173.0.
- MS (ionspray): m/z 444 (M+H)<sup>+</sup>

#### EXEMPLE 43 :

##### 8-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-5-vinyl-1,4-dihydro-4-quinolinone

(composé **69**)-CRL8512

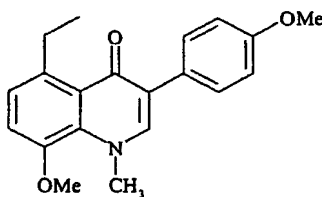


Sous atmosphère d'azote, 31 mg (6% mol) de tétrakistriphénylphosphine palladium (0) et 54 mg de chlorure de lithium sont mis en suspension dans 2 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. Parallèlement, 200 mg (0,45 mmol) du composé **68** et 0,2 ml (1,5 eq) de vinyltributylétain sont dissous dans 5 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A l'aide d'une aiguille de transfert, la solution contenant le triflate est versée à la première solution. Le mélange réactionnel final est agité à reflux pendant 1 h 30. Après refroidissement, le solvant est évaporé. Le résidu est repris avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé par une solution de fluorure de potassium à 10%. La phase organique obtenue est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: EP/AcOEt 6:4) pour donner 123 mg (85%) du composé **69**.

- PF : 104-105°C (lavage Et<sub>2</sub>O)
- IR (KBr) :  $\nu$  1623, 1591, 1560, 1514 cm<sup>-1</sup>
- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 5.17 (dd, 1H, J = 1.9, 10.7 Hz, =CH<sub>2</sub>), 5.30 (dd, 1H, J = 1.9, 17.5 Hz, =CH<sub>2</sub>), 6.90 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.00 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.21 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.42 (s, 1H, =CH), 7.58 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.97 (dd, 1H, J = 10.7, 17.5 Hz, CH<sub>vinyle</sub>).
- <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  47.1, 55.3, 56.2, 112.0, 112.9, 113.5 (2), 122.1, 124.0, 126.7, 127.8, 129.8 (2), 132.8, 134.1, 140.3, 144.0, 149.7, 158.6, 177.0.
- MS (ionspray): m/z 322 (M+H)<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>: C, 74.75; H, 5.96; N, 4.36. Trouvé: C, 74.53; H, 5.78; N, 4.10.

**EXEMPLE 44 :**

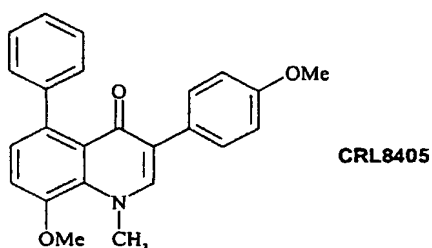
- 15 **5-Ethyl-8-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone**  
(composé 70) – CRL 8414



- Sous atmosphère d'azote, 190 mg (0,60 mmol) du composé 69 sont solubilisés dans 15 ml d'acétate d'éthyle. A cette solution sont additionnés 19 mg de palladium sur charbon (10%). L'hydrogénation est effectuée à l'aide d'un appareil de Parr sous 50 psi d'hydrogène à température ambiante pendant 7 h. Le catalyseur est éliminé par filtration sur célite. Le filtrat est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 9:1) pour donner 155 mg (81%) du composé 70.

- PF : 94-95°C (AcOEt)
- IR (KBr) :  $\nu$  1624, 1588, 1567, 1511 cm<sup>-1</sup>
- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.27 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.37 (q, 2H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.94 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.00 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.04 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.43 (s, 1H, =CH), 7.56 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>).

- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.0, 29.4, 47.1, 55.5, 56.5, 113.6, 113.9 (2), 122.8, 125.3, 127.5, 128.4, 130.1 (2), 134.1, 139.9, 143.8, 148.5, 158.8, 177.6.
- MS (ionspray):  $m/z$  324 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$
- *Anal.* calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : C, 74.28; H, 6.55; N, 4.33. Trouvé: C, 74.50; H, 6.41; N, 4.23.

**EXEMPLE 45 :****8-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-5-phényl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 71) – CRL 8405**

Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,45 mmol) du composé 68 et 32 mg de tétrakistriphénylphosphine palladium (0) sont dissous dans 8 ml de dioxane. La solution est agitée à température ambiante pendant 30 minutes. L'acide phénylboronique (84 mg, 1,5 eq) dissous dans 5 ml d'éthanol est additionné à la solution réactionnelle, puis 5 ml d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate est ajoutée. Le mélange biphasique est agité à reflux pendant 3 h. Après refroidissement, le dioxane est évaporé, la phase aqueuse obtenue est extraite avec de l'acétate d'éthyle (2 x 5 ml). La phase organique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant:  $\text{AcOEt/EP}$  6:4) pour donner 105 mg (60%) du composé 71.

- PF : 180-181°C ( $\text{AcOEt}$ )
- IR (KBr) :  $\nu$  1629, 1588, 1565, 1511  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.12 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 6.86 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.03 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.09 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.23-7.32 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.48 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.52 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  47.2, 55.4, 56.5, 112.3, 113.7 (2), 122.5, 125.8, 126.9, 127.4 (2), 127.5, 128.1, 128.3 (2), 130.1 (2), 133.3, 136.4, 144.2, 144.4, 149.7, 158.7, 175.6.
- SM (ionspray):  $m/z$  372 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

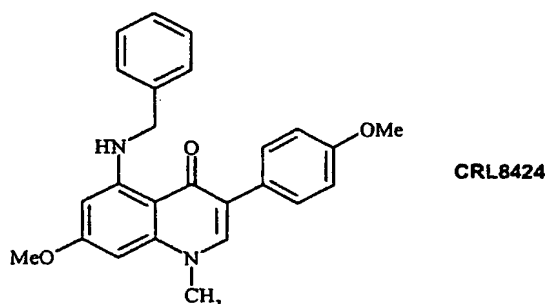


72

- *Anal.* calculé pour  $C_{24}H_{21}NO_3$ : C, 77.61; H, 5.70; N, 3.77. Trouvé: C, 77.87; H, 5.89; N, 3.69.

**5 EXEMPLE 46 :**

**5-Benzylamino-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 72) – CRL8424**



10 Dans un tube scellé, le composé **36** (200 mg, 0,45 mmol) et la benzylamine (0,24 ml, 2,2 mmol) sont dissous dans le dioxane (2 ml). La solution finale est chauffée à 100°C pendant 16 h. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant: EP/AcOEt 4:6) pour donner 150 mg (83%) du dérivé **72**.

15 • PF : 176-177°C (AcOEt)

• IR (KBr):  $\nu$  3174, 1632, 1607, 1570, 1557, 1508, 1471  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.62 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.44 (d, 2H,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.85 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.87 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.22-7.33 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.38-7.41 (m, 3H,  $=\text{CH} + \text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.48 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 11.02 (t, 1H,  $J = 5.6$  Hz, NH).

20 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  41.6, 47.3, 55.2, 55.5, 85.2, 89.7, 108.1, 113.8 (2), 122.0, 127.1, 127.4 (2), 128.1, 128.7 (2), 130.2 (2), 138.8, 140.5, 144.4, 153.8, 158.8, 163.6, 178.9.

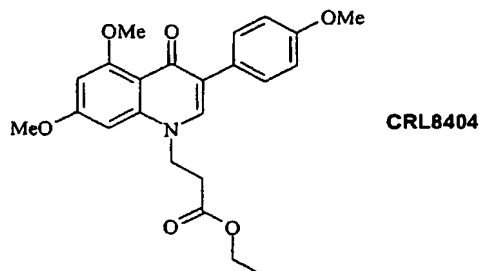
• SM (ionspray):  $m/z$  401 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

25 • *Anal.* calculé pour  $C_{25}H_{24}N_2O_3$ : C, 74.98; H, 6.04; N, 6.99. Trouvé: C, 75.25; H, 5.89; N, 7.13.

**EXEMPLE 47 :**

73

**3-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]propanoate de méthyle (composé 73) – CRL 8404**



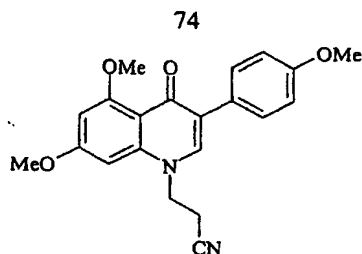
Sous atmosphère d'azote, 400 mg (1,30 mmol) du composé **33** sont additionnés à  
 5 15 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette suspension sont ajoutés  
 successivement 1,33 g de  $K_2CO_3$  anhydre (7,5 eq), puis 0,5 ml de 3-bromopropionate  
 d'éthyle (3 eq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 h. Les  
 solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle puis lavé par deux  
 fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $MgSO_4$ , puis évaporée  
 10 sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de  
 silice ( $CH_2Cl_2/MeOH$  98:2) pour donner 170 mg (32%) du dérivé **73**.

- PF : 128-129°C (AcOEt)
- IR (KBr):  $\nu$ 1720, 1634, 1609, 1590, 1513  $cm^{-1}$
- $^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.22 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $CH_3$ ), 2.86 (t, 2H,  $J = 6.8$  Hz,  
 15  $CH_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.91 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.15 (q, 2H,  $J =$   
 6.8 Hz,  $CH_2$ ), 4.37 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz,  $CH_2$ ), 6.30 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.36 (d, 1H,  $J$   
 = 2.0 Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.90 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.57 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.59 (s, 1H,  
 =CH).
- $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.2, 33.2, 49.2, 55.4, 55.6, 56.4, 61.5, 89.8, 94.4,  
 20 112.9, 113.6 (2), 123.6, 128.0, 130.3 (2), 140.1, 142.8, 158.8, 162.9, 163.4, 170.8,  
 175.8.
- MS (ionspray):  $m/z$  412 ( $M+H$ ) $^+$
- Anal. calculé pour  $C_{23}H_{25}NO_6$ : C, 67.14; H, 6.12; N, 3.40. Trouvé: C, 67.37; H, 5.89;  
 N, 3.47.

25

**EXEMPLE 48 :**

**3-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]propanenitrile (composé 74) – CRL 8412**

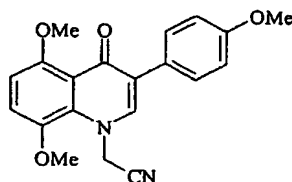


Sous atmosphère d'azote, 300 mg (1,00 mmol) du composé **33** sont additionnés à 15 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement 1,00 g de  $K_2CO_3$  anhydre (7,5 eq), puis 0,37 ml de 3-bromopropionitrile (3 eq). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $MgSO_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95:5) pour donner 130 mg (54%) du dérivé **74**.

- PF : 120-121°C ( $Et_2O$ )
- IR (KBr):  $\nu$  2243, 1636, 1615, 1566, 1512  $cm^{-1}$
- $^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.88 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz,  $CH_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.91 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.83 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz,  $CH_2$ ), 6.16 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.37 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.89 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.45 (s, 1H, =CH), 7.53 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ).
- $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  17.5, 48.9, 55.4, 55.7, 56.4, 89.5, 94.2, 112.8, 113.6 (2), 116.5, 124.5, 127.5, 130.3 (2), 138.8, 142.5, 159.0, 163.2, 163.8, 176.0.
- MS (ionspray):  $m/z$  365 ( $M+H$ ) $^+$
- Anal. calculé pour  $C_{21}H_{20}N_2O_4$ : C, 69.22; H, 5.53; N, 7.69. Trouvé: C, 65.97; H, 5.71; N, 7.53.

#### EXEMPLE 49 :

[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]acétonitrile  
(composé **75**) – CRL 8413



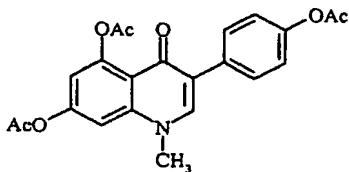
Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,64 mmol) du composé **29** sont solubilisés dans 15 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette solution sont ajoutés successivement

665 mg de carbonate de potassium anhydre (7,5 eq), puis 0,09 mol de bromoacétonitrile (2 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h. Le carbonate de potassium est éliminé par filtration et les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue  
5 est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  7:3) pour donner 115 mg (51%) du dérivé 75.

- PF : 207-208°C (AcOEt)
- IR (KBr):  $\nu$  2216, 1628, 1594, 1571, 1511  $\text{cm}^{-1}$
- 10 •  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.15 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.76 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.89 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.11 (d, 2H,  $J = 9.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.29 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.53 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  45.2, 55.4, 57.0, 57.3, 106.6, 113.7 (2), 115.3, 115.4, 119.8, 125.1, 126.8, 130.1 (2), 132.6, 141.1, 142.8, 155.2, 159.2, 176.4.
- 15 • MS (ionspray):  $m/z$  351 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00. Trouvé: C, 68.75; H, 4.99; N, 8.04.

## 20 **EXEMPLE 50 :**

**5,7-diacétoxy-3-[4-(acétoxy)phényl]-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolmone (composé 76)-CRL 8513**



- 25 Sous atmosphère inerte, 200 mg (0,61 mmol) du composé 40 sont solubilisés dans 15 ml de dichlorométhane. A 0°C, 0,35 ml (3,7 mmol, 6 eq) de tribromure de bore sont additionnés goutte à goutte (réaction exothermique) au mélange réactionnel. La solution finale est agitée à température ambiante pendant 96 h. La réaction est hydrolysée par addition (goutte à goutte) d'eau, puis neutralisée avec une solution d'hydroxyde de sodium à 10% (pH= 6-7). Le produit final est recueilli par filtration puis rincé avec de l'éthanol (140 mg, 80%, PF 316°C (EtOH)). Sous atmosphère d'azote, ce composé est  
30 solubilisé dans 2 ml de pyridine et 2 ml d'anhydride acétique à 0°C. La réaction est

agitée à température ambiante pendant 48 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est repris dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et lavé par deux fois avec de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 7:3) pour donner

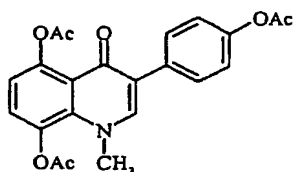
5 235 mg (86%) du dérivé 76.

- PF : 219-220°C (AcOEt/EP)
  - IR (KBr):  $\nu$  1769, 1751, 1635, 1618, 1600, 1504 cm<sup>-1</sup>
  - <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  2.28 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.94 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.15 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.40 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.62 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.25 (s, 1H, =CH).
  - <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  20.9, 21.2, 41.2, 107.4, 112.6, 117.0, 120.9, 121.3 (2), 121.5, 129.8 (2), 132.8, 142.4, 143.6, 149.3, 151.1, 152.6, 168.7, 168.9, 169.4, 173.1.
  - SM (ionspray): m/z 410 (M+1)<sup>+</sup>
- 15 • Anal. calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>: C, 64.54; H, 4.68; N, 3.42. Trouvé: C, 64.77; H, 4.75; N, 3.25.

#### EXEMPLE 51 :

5,8-diacétoxy-3-[4-(acétoxy)phényl]-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolmone acétate

20 (composé 77) – CRL8460



CRL8460

Sous atmosphère inerte, 200 mg (0,61 mmol) de composé 56 sont solubilisés dans 15 ml de dichlorométhane. A 0°C, 0,35 ml (3,7 mmol, 6 eq) de tribromure de bore sont additionnés goutte à goutte (réaction exothermique) au mélange réactionnel. La solution

25 finale est agitée à température ambiante pendant 96 h. La réaction est hydrolysée par addition (goutte à goutte) d'eau, puis neutralisée avec une solution d'hydroxyde de sodium à 10% (pH= 6-7). Le produit est recueilli par filtration puis rincé par de l'éthanol (131 mg, 75%). Sous atmosphère d'azote, ce composé est solubilisé dans 2 ml de

30 pyridine et 2 ml d'anhydride acétique à 0°C. La réaction est agitée à température ambiante pendant 48 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est repris dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et lavé par deux fois avec de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur

77

MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 9:1) pour donner 149 mg (79%) du dérivé 77.

- PF : 183-184°C (AcOEt/EP)
- 5 • IR (KBr):  $\nu$  1775, 1756, 1628, 1598, 1562, 1513, 1499 cm<sup>-1</sup>
- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 6.92 (d, 1H, J = 8.5 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.08 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.26 (d, 1H, J = 8.5 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.39 (s, 1H, =CH), 7.54 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>).
- <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.3, 21.4, 21.5, 45.4, 117.9, 121.5 (2), 121.9, 10 123.0, 127.3, 130.0 (2), 132.4, 135.8, 137.1, 144.5, 148.7, 150.1, 169.1, 169.7, 170.3, 174.5.
- SM (ionspray): m/z 410 (M+1)<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>: C, 64.54; H, 4.68; N, 3.42. Trouvé: C, 64.66; H, 4.82; N, 3.53.

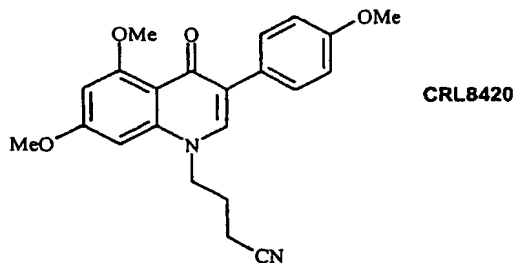
15

**EXEMPLE 52 :**

**4-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]butanenitrile (composé 78) - CRL8420 et {[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}butanenitrile (composé 79)-CRL 8514**

20

**1) 4-[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]butanenitrile (composé 78) - CRL8420**



Sous atmosphère d'azote, 200 mg (6,43 mmol) du composé 33 sont solubilisés dans 30 ml de N,N-diméthylformamide (DMF) anhydre. 19 mg (1,2 eq) d'hydru de sodium, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions au milieu réactionnel (réaction exothermique). Le 4-chlorobutyronitrile (0,12 ml, 2 eq) est ajouté au milieu. La réaction est chauffée pendant une nuit à 90°C. Après refroidissement et évaporation du DMF, de l'eau est versée sur le mélange réactionnel qui est extrait ensuite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est

30

78

séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  9:1) pour donner 110 mg (45%) du composé **78** et 40 mg (16%) du composé **79**.

• PF : 100-101°C (éther)

5 • IR (KBr):  $\nu$  2244, 1635, 1615, 1569, 1541, 1512  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.07-2.16 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.38 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.11 (t, 2H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 6.24 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.31 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.80 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.40 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.47 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

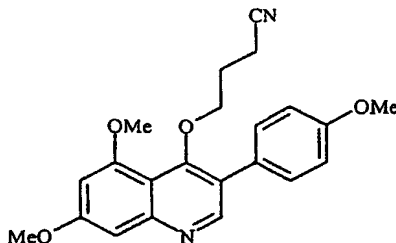
10 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.5, 24.2, 51.5, 55.2, 55.6, 56.2, 89.4, 94.6, 112.7, 113.4 (2), 118.7, 123.7, 127.7, 130.1 (2), 139.3, 142.9, 158.7, 162.9 (2), 175.8.

• SM (ionspray):  $m/z$  379 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 69.83; H, 5.86; N, 7.40. Trouvé: C, 69.56; H, 6.00; N, 7.25.

15

2) {[5,7-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}butanenitrile (composé **79**)-  
CRL 8514



20 • PF : 94-95°C (éther)

• IR (KBr):  $\nu$  2240, 1616, 1577, 1512  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.76-1.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.32 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.72 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.56 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.99 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.05 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.48 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.69 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

25

•  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.0, 26.3, 55.4, 55.6, 56.3, 71.9, 99.6, 100.7, 111.5, 114.1 (2), 119.5, 125.5, 127.6, 130.9 (2), 152.9, 153.3, 156.7, 159.3, 159.6, 160.8.

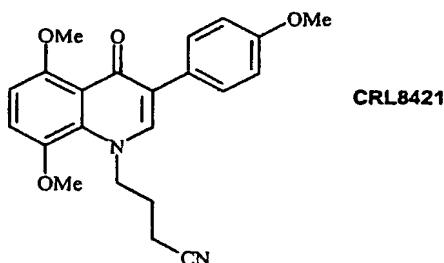
• SM (ionspray):  $m/z$  379 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

- Anal. calculé pour  $C_{22}H_{22}N_2O_4$ : C, 69.83; H, 5.86; N, 7.40. Trouvé: C, 69.95; H, 5.97; N, 7.31.

**EXEMPLE 53 :**

- 5 4-[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinolinyl]butanenitrile (composé 80) - CRL8421 et {[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolinyl]oxy}butanenitrile (composé 81)-CRL8501

- 1) 4-[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinolinyl]butanenitrile (composé 80)
- 10



- Sous atmosphère d'azote, 400 mg (1,28 mmol) du composé 29 sont additionnés à 10 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement
- 15 1,35 g de carbonate de potassium anhydre (7,5 eq), puis 0,35 ml de 4-chlorobutyronitrile (3 eq). La réaction est agitée à 90°C pendant 18 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans le  $CH_2Cl_2$  et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant:
- 20  $CH_2Cl_2/AcOEt$  7:3) pour donner 180 mg (37%) du composé 80 et 274 mg (56%) du dérivé 81.

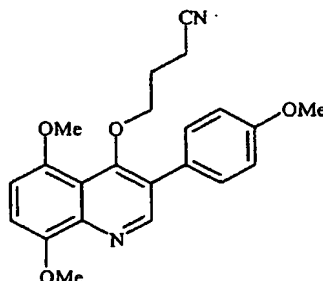
- PF : 126-127°C (éther)
  - IR (KBr):  $\nu$  2242, 1631, 1596, 1557, 1512  $cm^{-1}$
  - $^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.97-2.08 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.27 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $CH_2CN$ ), 3.74 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.45 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $NCH_2$ ), 6.67 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.82 (d, 2H,  $J = 9.1$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.00 (d, 1H,  $J = 9.1$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.38 (s, 1H,  $=CH$ ), 7.53 (d, 2H,  $J = 9.1$  Hz,  $H_{Ar}$ ).
  - $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.3, 26.4, 55.2, 56.5, 56.1, 56.8, 105.6, 113.4 (2), 114.2, 118.8, 120.1, 123.4, 127.5, 129.9 (2), 132.6, 142.2, 143.0, 155.0, 158.6, 176.1.
  - SM (ionspray):  $m/z$  379 ( $M+1$ )<sup>+</sup>
- 30



80

- *Anal.* calculé pour  $C_{22}H_{22}N_2O_4$ : C, 69.83; H, 5.86; N, 7.40. Trouvé: C, 69.65; H, 5.72; N, 7.49.

2) {[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}butanenitrile (composé 81)-  
CRL8501

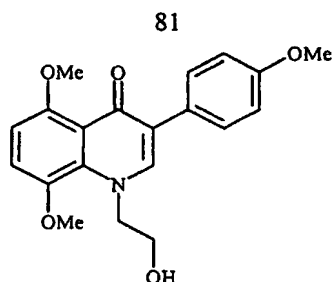


- PF : 117-118°C (éther)
- IR (KBr):  $\nu$  2247, 1612, 1584, 1514, 1497  $cm^{-1}$
- $^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.79-1.90 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.34 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $CH_2CN$ ), 3.76 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $OCH_2$ ), 3.87 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.97 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.05 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.85 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.96 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.02 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.53 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 8.85 (s, 1H,  $H_{Ar}$ ).
- $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14.2, 26.4, 55.5, 56.3, 56.6, 72.2, 106.2, 107.3, 114.2 (2), 117.1, 119.6, 127.3, 128.1, 131.1 (2), 143.0, 149.2, 150.0, 152.1, 159.4, 159.6.
- SM (ionspray):  $m/z$  379 ( $M+1$ )<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour  $C_{22}H_{22}N_2O_4$ : C, 69.83; H, 5.86; N, 7.40. Trouvé: C, 69.48; H, 5.70; N, 7.22.

**EXEMPLE 54 :**

1-(2-Hydroxyéthyl)-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 82)-CRL8515 et 2-([5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy)-1-éthanol (composé 83)-CRL 8516

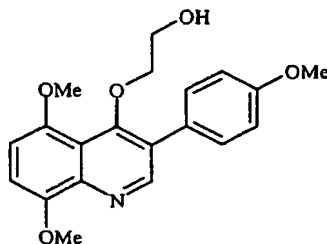
1) 1-(2-Hydroxyéthyl)-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 82)-CRL8515



Sous atmosphère d'azote, 500 mg (1,61 mmol) du composé **29** sont additionnés à 20 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement 1,66 g de carbonate de potassium anhydre (7,5 eq), puis 0,34 ml de 2-bromoéthanol (3 eq). La réaction est agitée à 90°C pendant 24 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 7:3) pour donner 330 mg (57%) du composé **82** et 147 mg (25%) du dérivé **83**.

- PF : 126-127°C (AcOEt)
- IR (KBr):  $\nu$  3296, 1628, 1591, 1568, 1512 cm<sup>-1</sup>
- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O):  $\delta$  3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (t, 2H, J = 5.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.58 (t, 2H, J = 5.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.67 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.85 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.01 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.56 (s, 1H, =CH).
- <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  55.3, 56.4, 56.8, 61.3, 62.1, 105.0, 113.1 (2), 114.4, 120.0, 121.2, 127.9, 129.6 (2), 133.0, 143.4, 144.6, 154.9, 158.2, 176.0.
- SM (ionspray): m/z 356 (M+1)<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>: C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94. Trouvé: C, 67.29; H, 6.11; N, 4.07.

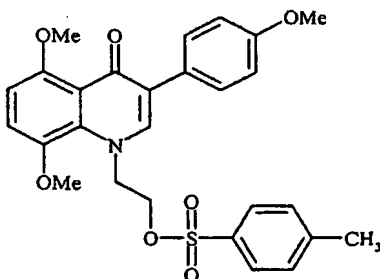
**2)-{[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}-1-éthanol (composé **83**)-CRL 8516**



- PF : 124-125°C (AcOEt)
- IR (KBr):  $\nu$  3238, 1612, 1583, 1514, 1498  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.58 (t, 2H,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.77 (t, 2H,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.88 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.00 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.55 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ) 8.81 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  55.4, 56.2, 57.3, 61.7, 76.3, 107.2, 107.7, 114.4 (2), 117.2, 127.0, 127.7, 130.8 (2), 142.4, 149.0, 150.4, 152.3, 159.6, 160.0.
- SM (ionspray):  $m/z$  356 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ : C, 67.59; H, 5.96; N, 3.94. Trouvé: C, 67.78; H, 5.79; N, 4.05.

**EXEMPLE 55 :**

**p-Toluenesulfonate de 2-[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinolyl]éthyle 4- (composé 84)-CRL8517**



Sous atmosphère d'azote, 180 mg (0,5 mmol) du composé 82 sont additionnés à 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre. A cette solution sont ajoutés 0,21 ml de triéthylamine (3 eq), puis à 0°C 145 mg de chlorure de *p*-toluènesulfonyle (1,5 eq). Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 24 h. La solution organique est lavée par deux fois avec de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  7:3) pour donner 185 mg (72%) du composé 84.

- PF : 85-86°C (AcOEt/EP)
- IR (KBr):  $\nu$  1631, 1596, 1557, 1512  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.39 (t, 2H,  $J = 5.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.60 (t, 2H,  $J = 5.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6.65 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.90 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.95 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,

83

$H_{Ar}$ ), 7.08 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.29 (s, 1H, =CH), 7.51 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.54 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ).

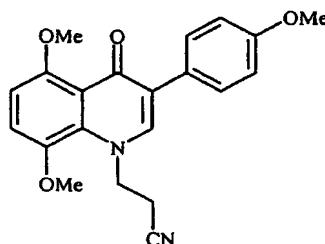
•  $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  21.5, 55.3, 56.4, 56.7, 56.8, 68.9, 105.3, 113.5 (2), 114.3, 120.0, 123.1, 127.5 (2), 129.8 (2), 130.0 (2), 131.8, 132.3, 142.5, 143.1, 145.3, 155.2, 158.8, 176.0.

• SM (ionspray):  $m/z$  510 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

• Anal. calculé pour  $C_{27}H_{27}NO_7S$ : C, 63.64; H, 5.34; N, 2.75. Trouvé: C, 63.89; H, 5.40; N, 2.60.

#### 10 **EXEMPLE 56 :**

**3-[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]propanenitrile (composé 85)-CRL 8518**



15 Sous atmosphère d'azote, 100 mg (0,20 mmol) du composé 84 sont additionnés à 3 ml de diméthylsulfoxyde anhydre. A cette suspension sont ajoutés 18 mg de cyanure de sodium (2 eq). Le mélange final est agité à température ambiante pendant 48 h. La solution est diluée avec de l'acétate d'éthyle et lavée par deux fois par de l'eau. La phase organique est séchée sur  $MgSO_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu  
20 obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant:  $CH_2Cl_2$ /AcOEt 7:3) pour donner 30 mg (40%) du composé 85.

• PF : 79-80°C (AcOEt/EP)

• IR (KBr):  $\nu$  2252, 1631, 1596, 1562, 1512  $cm^{-1}$

•  $^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.89 (t, 2H,  $J = 5.0$  Hz,  $CH_2$ ), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.93 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4.64 (t, 2H,  $J = 5.0$  Hz,  $CH_2$ ), 6.74 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.91 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.08 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.44 (s, 1H, =CH), 7.60 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ).

•  $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  19.8, 55.1, 55.4, 56.9, 57.1, 106.1, 113.7 (2), 114.5, 117.2, 120.2, 127.3, 130.2 (2), 132.6, 141.9, 142.6, 155.5, 159.0, 176.3.

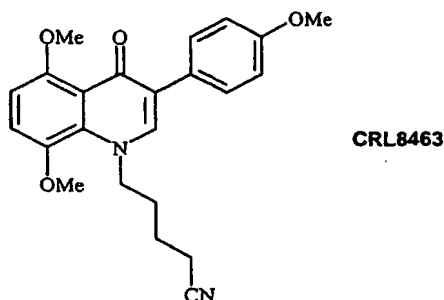
30 • SM (ionspray):  $m/z$  364 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

- *Anal.* calculé pour  $C_{21}H_{20}N_2O_4$ : C, 69.22; H, 5.53; N, 7.69. Trouvé: C, 68.93; H, 5.35; N, 7.77.

**EXEMPLE 57 :**

- 5 **3-[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]pentanenitrile (composé 86) – CRL8463 et {[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}pentanenitrile (composé 87)-CRL8519**

- 10 **1) 3-[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]pentanenitrile (composé 86) – CRL8463**

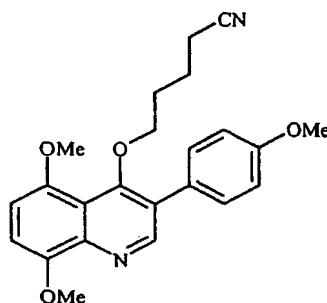


- 15 Sous atmosphère d'azote, 400 mg (1,28 mmol) du composé **29** sont additionnés à 15 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement 1,33 g de carbonate de potassium anhydre (7,5 eq), puis 0,44 ml de 5-chlorovaléronitrile (3 eq). La réaction est agitée à 80°C pendant 5 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est repris dans le  $CH_2Cl_2$  et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $MgSO_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant:  $CH_2Cl_2$ /AcOEt 9:1) pour donner 150 mg (30%) du composé **86** et 300 mg (59%) du dérivé **87**.

- 20
- PF : 126-127°C (AcOEt)
  - IR (KBr):  $\nu$  2241, 1627, 1590, 1569, 1517  $cm^{-1}$
  - $^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.54-1.66 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.85-1.97 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2.33 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $CH_2CN$ ), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.89 (s, 6H,  $OCH_3$ ), 4.41 (t, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $NCH_2$ ), 6.71 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.89 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.04 (d, 1H,  $J = 8.9$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.39 (s, 1H, =CH), 7.59 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ).
  - $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  17.0, 22.6, 30.0, 55.3, 56.8, 56.9, 57.2, 105.6, 113.5 (2), 114.4, 119.2, 120.3, 123.3, 127.7, 130.0 (2), 133.0, 142.5, 143.2, 155.2, 158.7, 176.1.

- SM (ionspray): m/z 393 (M+1)<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 70.39; H, 6.16; N, 7.14. Trouvé: C, 70.65; H, 5.99; N, 7.26.

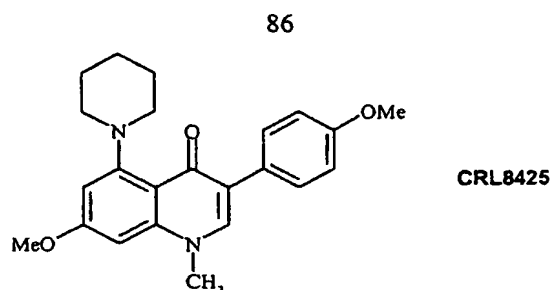
5    2) **{[5,8-Diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}pentanenitrile (composé 87)-CRL8519**



- PF : 126-127°C (AcOEt)
- 10    • IR (KBr):  $\nu$  2244, 1612, 1584, 1515 cm<sup>-1</sup>
- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.65-1.70 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.15 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>CN), 3.67 (t, 2H, J = 7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.83 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.01 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.53 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.85 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>).
- 15    • <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  16.7, 22.3, 28.8, 55.5, 56.2, 56.6, 73.2, 106.1, 107.1, 114.0 (2), 117.2, 119.6, 127.5, 128.2, 131.2 (2), 142.6, 149.3, 150.0, 152.1, 159.5, 159.8.
- SM (ionspray): m/z 393 (M+1)<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 70.39; H, 6.16; N, 7.14. Trouvé: C, 70.13; H, 6.30; N, 7.31.
- 20

**EXEMPLE 58 :**

**7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-5-pipéridino-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 88)- CRL8425**



Dans un tube scellé, le composé **36** (90 mg, 2,03 mmol) et de la pipéridine (0,1 ml, 1,0 mmol) sont dissous dans le dioxane (2 ml). La solution finale est chauffée à 100°C pendant 6 h. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant: EP/AcOEt 4:6) pour donner 60 mg (75%) du composé **88**.

- PF : 197-198°C (AcOEt/EP)

- IR (KBr):  $\nu$  1633, 1601, 1572, 1506, 1465  $\text{cm}^{-1}$

- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.50-1.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.70-1.90 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2.90-3.20 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.23 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.45 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.91 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.54 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

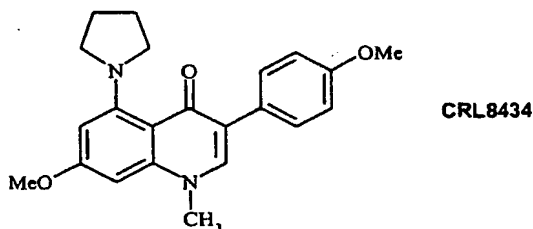
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.6, 26.1 (2), 41.7, 54.6 (2), 55.3, 55.4, 90.6, 100.2, 113.7 (2), 114.6, 123.1, 128.9, 130.2 (2), 139.9, 145.1, 156.8, 158.6, 162.1, 175.5.

- SM (ionspray):  $m/z$  379 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

- Anal. calculé pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 72.99; H, 6.92; N, 7.40. Trouvé: C, 73.27; H, 7.12; N, 7.26.

#### EXEMPLE 59 :

**7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-5-pyrrolidino-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 89) – CRL8434**



Dans un tube scellé, le composé **36** (100 mg, 2,2 mmol) et de la pyrrolidine (0,10 ml, 1,2 mmol) sont dissous dans le dioxane (4 ml). La solution finale est chauffée à 100°C

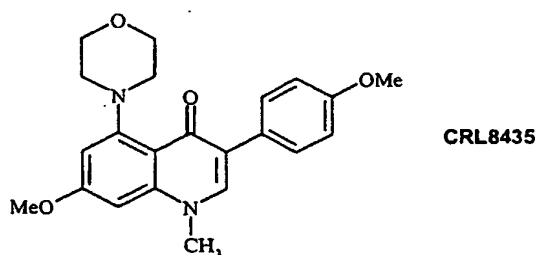
pendant 6 h. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant: EP/AcOEt 3:7) pour donner 80 mg (97%) du composé 89.

- PF : 201-202°C (AcOEt/EP)
- 5 • IR (KBr):  $\nu$  1630, 1605, 1570, 1511, 1449  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.88-1.93 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.35-3.40 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.04 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.20 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.93 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.34 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.56 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- 10 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  25.9 (2), 41.3, 52.2 (2), 55.3, 55.4, 87.3, 94.1, 111.5, 113.8 (2), 122.2, 128.8, 129.8 (2), 139.4, 144.8, 152.1, 158.5, 162.1, 175.5.
- SM (ionspray):  $m/z$  365 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 72.51; H, 6.64; N, 7.69. Trouvé: C, 72.31; H, 6.53; N, 7.50.

15

**EXEMPLE 60 :**

**7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-5-morpholino-1,4-dihydro-4-quinolinone**  
(composé 90) – CRL8435



20

- Dans un tube scellé, le composé 36 (150 mg, 0,33 mmol) et de la morpholine (0,15 ml, 1,69 mmol) sont dissous dans le dioxane (4 ml). La solution finale est chauffée à 100°C pendant 6 h. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant: EP/AcOEt 1:9) pour donner 120 mg (93%) du dérivé 90.
- 25

- PF : 194-195°C (AcOEt)
- IR (KBr):  $\nu$  1636, 1606, 1583, 1557, 1503, 1446
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.05-3.17 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95-4.00 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 6.32 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ),



6.44 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.93 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $CH_2$ ), 7.42 (s, 1H, =CH), 7.53 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ).

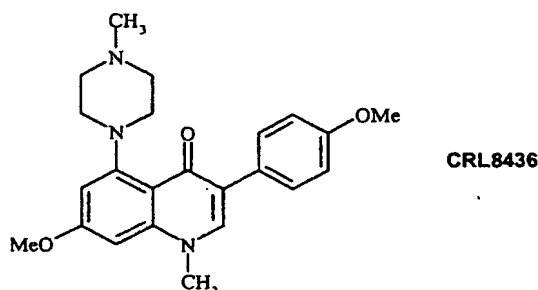
•  $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  41.8 (2), 53.5 (2), 55.4, 55.5, 67.4, 91.4, 100.4, 113.8 (2), 114.8, 123.6, 128.7, 130.3 (2), 140.1, 145.3, 156.0, 158.8, 162.3, 175.4.

5 • SM (ionspray):  $m/z$  381 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

• Anal. calculé pour  $C_{22}H_{24}N_2O_4$ : C, 69.46; H, 6.36; N, 7.36. Trouvé: C, 69.72; H, 6.47; N, 7.30.

### EXEMPLE 61 :

10 **7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-5-(1-méthylpipérazino)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 91) – CRL8436**



Dans un tube scellé, le composé **36** (100 mg, 0,22 mmol) et de la *N*-méthylpipérazine  
 15 (0,13 ml, 1,1 mmol) sont dissous dans le dioxane (2 ml). La solution finale est chauffée à 100°C pendant 5 h. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant:  $CH_2Cl_2/MeOH$  97:3) pour donner 80 mg (90%) du dérivé **91**.

• PF : 205-206°C (AcOE/EP)

20 • IR (KBr):  $\nu$  1632, 1610, 1558, 1531, 1513  $cm^{-1}$

•  $^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  2.40 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 2.76-2.80 (m, 4H,  $CH_2$ ), 3.15-3.20 (m, 4H,  $CH_2$ ), 3.70 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.31 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.45 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.92 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.42 (s, 1H, =CH), 7.52 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ).

25 •  $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  41.9, 45.9, 52.7 (2), 55.3 (2), 55.4 (2), 91.4, 100.7, 113.8 (2), 114.6, 123.5, 128.7, 130.3 (2), 140.2, 145.1, 155.6, 158.7, 162.2, 175.4.

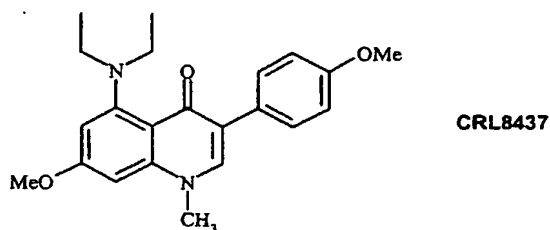
• SM (ionspray):  $m/z$  394 ( $M+1$ )<sup>+</sup>

• Anal. calculé pour  $C_{23}H_{27}N_3O_3$ : C, 70.21; H, 6.92; N, 10.68. Trouvé: C, 69.89; H, 7.02; N, 10.81.

**EXEMPLE 62 :**

**5-Diéthylamino-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 92) – CRL8437**

5

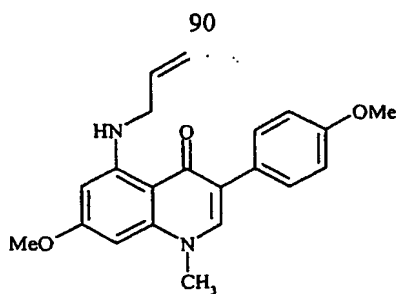


Dans un tube scellé, le composé **36** (100 mg, 2,2 mmol) et de la *N,N*-diéthylamine (0,11 ml, 1,1 mmol) sont dissous dans le dioxane (4 ml). La solution finale est chauffée à 100°C pendant 24 h. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant: EP/AcOEt 2:8) pour donner 40 mg (50%) du composé **92**.

- huile
- IR (film):  $\nu$  1634, 1599, 1582, 1511  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.07 (t, 6H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.34 (q, 4H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.20 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.42 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.91 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.54 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.9 (2), 41.7, 46.6 (2), 55.3, 55.4, 90.1, 102.2, 113.7 (2), 115.0, 129.5, 128.8, 130.2 (2), 139.7, 145.2, 154.1, 158.6, 161.8, 175.3.
- SM (ionspray):  $m/z$  367 ( $\text{M}^+ + 1$ )
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 72.11; H, 7.15; N, 7.64. Trouvé: C, 71.84; H, 6.99; N, 7.76.

**EXEMPLE 63 :**

**5-Allylamino-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 93)-CRL8520**



Dans un tube scellé, le composé **36** (100 mg, 2,2 mmol) et de l'allylamine (84  $\mu$ l, 1,1 mmol) sont dissous dans le dioxane (2 ml). La solution finale est chauffée à 100°C pendant 18 h. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant: EP/AcOEt 3:7) pour donner 71 mg (90%) du dérivé **93**.

• PF : 154-155°C (AcOEt/EP)

• IR (KBr):  $\nu$  1641, 1616, 1568, 1510  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.66 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s large, 5H,  $\text{CH}_2 + \text{OCH}_3$ ), 5.17 (dd, 1H,  $J = 1.3, 10.2$  Hz,  $\text{CH}_2=$ ), 5.32 (dd, 1H,  $J = 1.3, 17.2$  Hz,  $\text{CH}_2=$ ), 5.85 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.91 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.85-6.02 (m, 1H,  $\text{CH}=$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.39 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.47 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 10.71 (s large, 1H, NH).

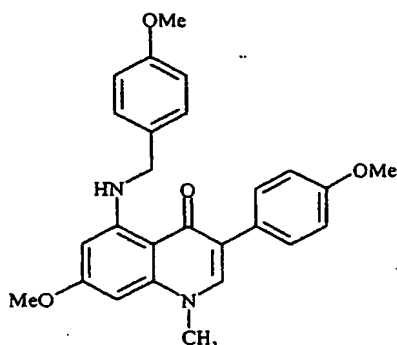
•  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  41.6, 45.6, 55.2, 55.5, 85.0, 89.3, 108.0, 113.8 (2), 116.3, 121.9, 128.1, 130.3 (2), 134.4, 140.5, 144.4, 153.9, 158.8, 163.7, 178.9.

• SM (ionspray):  $m/z$  351 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 71.98; H, 6.33; N, 7.99. Trouvé: C, 72.24; H, 6.25; N, 8.08.

#### 20 **EXEMPLE 64 :**

**5-(4-Méthoxybenzylamino)-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 94)-CRL8521**

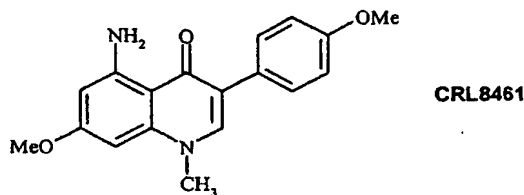


Dans un tube scellé, le composé **36** (200 mg, 0,45 mmol) et de la 4-méthoxybenzylamine (0,30 ml, 2,2 mmol) sont dissous dans le dioxane (2 ml). La solution finale est chauffée à 100°C pendant 16 h. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant: EP/AcOEt 1:1) pour donner 168 mg (86%) du dérivé **94**.

- PF : 144-145°C (AcOEt/EP)
- IR (KBr):  $\nu$  1638, 1613, 1572, 1521, 1509, 1465  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.65 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.36 (d, 2H,  $J = 5.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.85 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.89 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.84 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.31 (d, 2H,  $J = 8.5$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.40 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.48 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 10.93 (t, 1H,  $J = 5.4$  Hz, NH).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  41.4, 46.6, 55.1, 55.3, 55.4, 85.1, 89.6, 108.0, 113.7 (2), 114.0 (2), 121.8, 128.0, 128.6 (2), 130.1 (2), 130.8, 140.4, 144.3, 153.6, 158.7, 163.5, 178.8.
- SM (ionspray):  $m/z$  431 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 72.54; H, 6.09; N, 6.51. Trouvé: C, 72.80; H, 5.98; N, 6.71.

## 20 **EXEMPLE 65 :**

**5-Amino-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone**  
(composé **95**) – CRL8461

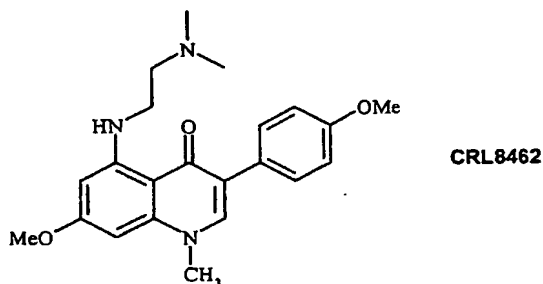


- 25 Sous atmosphère d'azote, 100 mg (0,23 mmol) du composé **94** sont solubilisés dans 3 ml d'acide trifluoroacétique. La réaction est agitée à 65°C pendant 1 h. L'acide est évaporé. Le résidu obtenu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé par deux fois avec une solution de soude à 10%. La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne
- 30 de silice de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant: EP/AcOEt 3:7) pour donner 50 mg (69%) du composé **95**.

- PF : 161-162°C (AcOEt/EP)
- IR (KBr):  $\nu$  3446, 3381, 1635, 1610, 1569, 1511  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.62 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.92 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.98 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.11 (s large, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.40 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.49 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  41.5, 55.3, 55.5, 87.1, 93.8, 108.4, 113.8 (2), 121.8, 128.1, 130.2 (2), 140.9, 144.2, 153.7, 158.8, 163.2, 179.1.
- SM (ionspray):  $m/z$  311 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 69.66; H, 5.85; N, 9.03. Trouvé: C, 70.01; H, 5.69; N, 8.92.

**EXEMPLE 66 :**

**5-[[[(Diméthylamino)éthyl]amino]-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 96) – CRL8462**



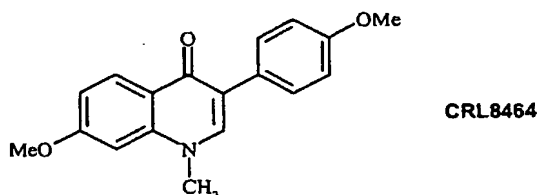
Dans un tube scellé, le composé 36 (200 mg, 0,45 mmol) et de la *N,N*-diméthylethylènediamine (0,25 ml, 2,2 mmol) sont dissous dans le dioxane (2 ml). La solution finale est chauffée à 100°C pendant 5 h. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  97:3) pour donner 155 mg (90%) du dérivé 96.

- PF : 130-131°C (lavage éther)
- IR (KBr):  $\nu$  1637, 1608, 1572, 1509, 1467  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.33 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.68 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.36-3.39(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.85 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 5.93 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.93 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.38 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{C}$ ), 7.46 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 10.51 (s large, 1H,  $\text{NH}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  41.1, 41.6, 45.6 (2), 55.3, 55.5, 58.0, 85.1, 88.8, 108.0, 113.8 (2), 122.0, 128.1, 130.3 (2), 140.6, 144.5, 153.8, 158.8, 163.8, 178.9.

- SM (ionspray):  $m/z$  382 ( $M+1$ )<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour  $C_{22}H_{27}N_3O_3$ : C, 69.27; H, 7.13; N, 11.02. Trouvé: C, 68.93; H, 6.94; N, 10.98.

5 **EXEMPLE 67 :**

**7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 97)**  
– CRL8464



10 Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,71 mmol) du composé **26** sont additionnés à 10 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement 735 mg de carbonate de potassium anhydre (7,5 eq), puis 0,13 ml d'iodure de méthyle (3 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 24 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans le  $CH_2Cl_2$  et lavé par deux fois par de l'eau. La  
15 phase organique obtenue est séchée sur  $MgSO_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant:  $AcOEt$ ) pour donner 171 mg (81%) du composé **97**.

- PF : 154-155°C ( $AcOEt/EP$ )
- IR (KBr):  $\nu$  1622, 1570, 1549, 1511  $cm^{-1}$

20 •  $^1H$  RMN (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  3.69 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 6.61 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.88 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 6.94 (dd, 1H,  $J = 2.2, 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 7.51 (s, 1H,  $=CH$ ), 7.53 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ), 8.42 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $H_{Ar}$ ).

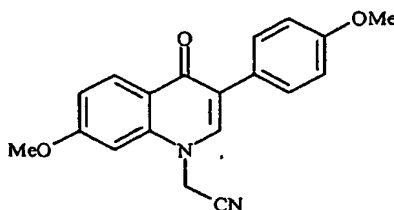
25 •  $^{13}C$  RMN (62.90 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  40.7, 55.4, 55.6, 97.7, 112.4, 113.7 (2), 121.3, 121.4, 128.0, 129.3, 129.8 (2), 141.6, 141.9, 158.7, 162.6, 175.5.

- SM (ionspray):  $m/z$  296 ( $M+1$ )<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour  $C_{18}H_{17}NO_3$ : C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. Trouvé: C, 73.45; H, 5.63; N, 4.97.

30 **EXEMPLE 68 :**

94

**[7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]acétonitrile  
(composé 98)-CRL8522**



5      Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,71 mmol) du composé 26 sont additionnés à 10 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement 736 mg de carbonate de potassium anhydre (7,5 eq), puis 0,15 ml de bromoacétonitrile (3 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu obtenu est repris dans le dichlorométhane et lavé par deux fois par  
10 de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner 84 mg (37%) du composé 98.

- PF : 206-207°C (AcOEt)

- IR (KBr):  $\nu$  2240, 1622, 1576, 1513  $\text{cm}^{-1}$

15      •  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.91 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.71 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.05 (dd, 1H,  $J = 2.2$ , 8.8 Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.51 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.53 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.47 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

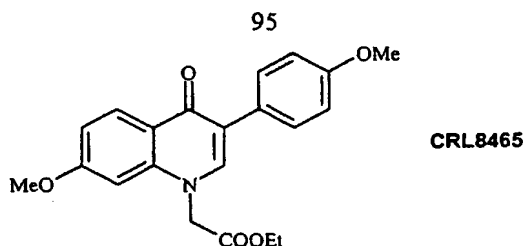
20      •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  40.7, 55.4, 55.6, 97.7, 112.4, 113.7 (2), 121.3, 121.4, 128.0, 129.3, 129.8 (2), 141.6, 141.9, 158.7, 162.6, 175.5.

- SM (ionspray):  $m/z$  321 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

- Anal. calculé pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 71.24; H, 5.03; N, 8.74. Trouvé: C, 71.88; H, 4.89; N, 8.77.

25      **EXEMPLE 69 :**

**2-[7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]acétate d'éthyle  
(composé 99) – CRL8465**

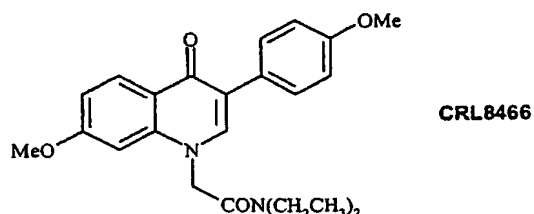


Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,71 mmol) du composé **26** sont additionnés à 10 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement 736 mg de carbonate de potassium anhydre (7,5 eq), puis 0,24 ml de bromoacétate d'éthyle (3 eq). La réaction est agitée à 90°C pendant 3 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans le dichlorométhane et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant: AcOEt) pour donner 220 mg (84%) du composé **99**.

- PF : 138-139°C (AcOEt)
- IR (KBr):  $\nu$  1747, 1619, 1581, 1515, 1472  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.27 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.26 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.74 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.55 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.98 (dd, 1H,  $J = 2.2, 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.53 (s, 1H, =CH), 7.59 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.47 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.2, 54.1, 55.3, 55.6, 62.3, 97.5, 112.9, 113.6 (2), 121.2, 122.0, 127.6, 129.6, 129.8 (2), 141.2, 141.8, 158.8, 162.8, 167.4, 175.8.
- SM (ionspray):  $m/z$  368 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ : C, 68.65; H, 5.76; N, 3.81. Trouvé: C, 68.93; H, 5.93; N, 3.98.

#### EXEMPLE 70 :

***N,N*-Diéthyl-2-[7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinolinyl]acétamide (composé 100) – CRL8466**



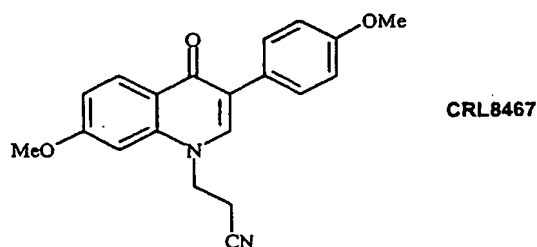


Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,71 mmol) du composé **26** sont solubilisés dans 10 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. 26 mg (1,5 eq) d'hydru de sodium 60%, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions au milieu réactionnel (réaction exothermique). Le 2-chloro-*N,N*-diéthylacétamide (0,20 ml, 2 eq) est ajouté au milieu. La réaction est chauffée pendant 18 à 90°C. Après refroidissement, de l'eau est versée sur le mélange réactionnel qui est extrait ensuite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt) pour donner 230 mg (82%) du composé **100**.

- PF : 166-167°C (AcOEt)
- IR (KBr):  $\nu$  1647, 1627, 1587, 1513, 1471 cm<sup>-1</sup>
- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.15 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.42 (q, 4H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.40 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.89 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.93 (dd, 1H, J = 2.2, 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.46 (s, 1H, =CH), 7.56 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.44 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>).
- <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  13.1, 14.7, 41.2, 41.7, 54.2, 55.4, 55.6, 98.0, 112.0, 113.7 (2), 121.5, 121.9, 128.0, 129.7, 130.0 (2), 141.6, 142.2, 158.8, 162.7, 164.7, 175.9.
- SM (ionspray): m/z 310 (M+1)<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 70.03; H, 6.64; N, 7.10. Trouvé: C, 70.27; H, 6.76; N, 7.05.

#### EXEMPLE 71 :

- 3-[7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]propanenitrile**  
(composé **101**) – CRL8467



- Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,71 mmol) du composé **26** sont additionnés à 10 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement 1,35 g de carbonate de potassium anhydre (7,5 eq), puis 0,35 ml de 1-bromopropionitrile

(3 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans le dichlorométhane et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique obtenue est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant: AcOEt) pour donner 175 mg (74%) du composé **101**.

• PF : 179-180°C (AcOEt/EP)

• IR (KBr):  $\nu$  2248, 1624, 1582, 1550, 1512  $\text{cm}^{-1}$

•  $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.91 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CN}$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.39 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 6.64 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.93 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.01 (dd, 1H,  $J = 2.2, 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.57 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.63 (s, 1H, =CH), 8.49 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).

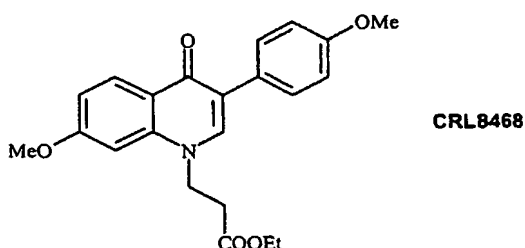
•  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  17.8, 48.2, 55.5, 55.9, 97.7, 111.8, 113.9 (2), 116.5, 121.7, 122.6, 127.4, 130.0 (2), 130.5, 140.0, 140.6, 159.1, 163.1, 175.8.

• SM (ionspray):  $m/z$  335 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>

• Anal. calculé pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 71.84; H, 5.43; N, 8.38. Trouvé: C, 71.62; H, 5.55; N, 8.19.

#### EXEMPLE 72 :

**3-[7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]propanoate d'éthyle (composé 102) – CRL8468**



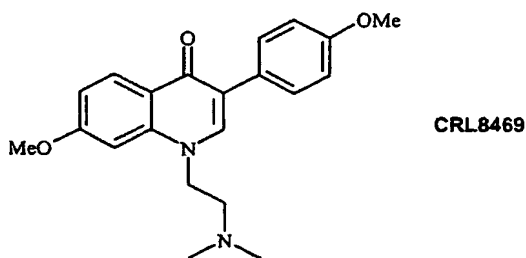
Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,71 mmol) du composé **26** sont additionnés à 10 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement 735 mg de carbonate de potassium anhydre (7,5 èq), puis 0,27 ml de 3-bromopropionate d'éthyle (3 eq). La réaction est agitée à température ambiante pendant 18 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant: AcOEt) pour donner 166 mg (61%) du composé **102**.

• PF : 138-139°C (AcOEt/EP)

- IR (KBr):  $\nu$  1730, 1618, 1579, 1548, 1514  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.18 (t, 3H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.84 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.11 (q, 2H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.37 (t, 2H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 6.70 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.89 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 6.95 (dd, 1H,  $J = 2.2, 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.56 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.71 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 8.44 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.1, 33.3, 48.4, 55.3, 55.7, 61.4, 97.7, 112.0, 113.7 (2), 121.5, 121.6, 127.8, 129.8 (2), 129.8, 140.3, 141.8, 158.7, 162.7, 170.7, 175.5.
- SM (ionspray):  $m/z$  382 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>
- *Anal.* calculé pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ : C, 69.28; H, 6.08; N, 3.67. Trouvé: C, 68.98; H, 5.90; N, 3.55.

**EXEMPLE 73 :**

- 15 ***N*-[3-(Diméthylamino)éthyl]-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 103) – CRL8469 et *N*-{2-[7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}éthyl-*N,N*-diméthylamine (composé 104)-CRL8523**
- 1) ***N*-[3-(Diméthylamino)éthyl]-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 103) – CRL8469**



- 20 Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,71 mmol) de composé 26 sont solubilisés dans 15 ml de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0°C, 26 mg (1,5 eq) de NaH, préalablement lavés dans de l'éther de pétrole, sont additionnés par petites portions au
- 25 mélange réactionnel (réaction exothermique). Une solution de chlorure de 3-diméthylaminoéthyle (205 mg, 2 eq) dans 5 ml de DMF est ajoutée au milieu. La réaction est chauffée pendant 18 h à 90°C. Après refroidissement, de l'eau est versée sur le mélange réactionnel, puis ce dernier est agité pendant 15 min. La solution est extraite par de l'acétate d'éthyle (deux fois). La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis
- 30 évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur

colonne de silice (éluant: AcOEt, puis AcOEt<sub>2</sub>/MeOH 97:3) pour donner 180 mg (72%) de composé **103** et 30 mg (12%) de dérivé **104**.

- PF : 142-143°C (AcOEt)

- IR (KBr):  $\nu$  1616, 1572, 1546, 1512 cm<sup>-1</sup>

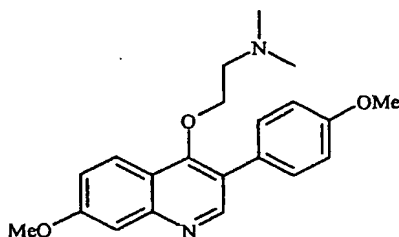
5     • <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.29 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 2.68 (t, 2H, J = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.11 (t, 2H, J = 6.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.74 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.89 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.95 (dd, 1H, J = 2.2, 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.57 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.59 (s, 1H, =CH), 8.44 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>).

10     • <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  45.8 (2), 51.3, 55.3, 55.6, 57.3, 97.7, 112.1, 113.6 (2), 121.2, 121.6, 128.0, 129.6, 129.7 (2), 140.7, 141.7, 158.6, 162.6, 175.4.

- SM (ionspray): m/z 353 (M+1)<sup>+</sup>

- Anal. calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 71.57; H, 6.86; N, 7.95. Trouvé: C, 71.43, H, 6.99; N, 8.09.

15     2) *N*-{2-[7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyloxy]éthyl-*N,N*-diméthylamine (composé **104**)-CRL8523



- huile

20     • IR (film):  $\nu$  1620, 1566, 1515, 1492 cm<sup>-1</sup>

- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.20 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.53 (t, 2H, J = 6.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.77 (t, 2H, J = 6.0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.01 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.21 (dd, 1H, J = 2.2, 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.40 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.56 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.17 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 8.75 (s, 1H, H<sub>Ar</sub>).

25     • <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  45.8 (2), 55.5, 55.6, 59.1, 71.2, 107.3, 114.3 (2), 119.0, 119.5, 122.8, 123.9, 128.2, 130.6 (2), 151.0, 153.8, 159.4, 159.7, 161.0.

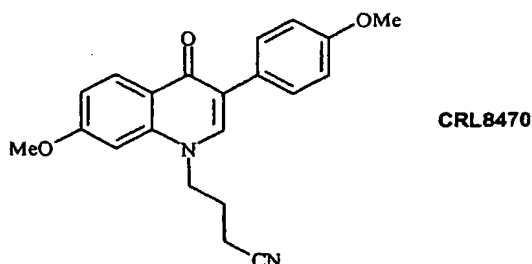
- SM (ionspray): m/z 353 (M+1)<sup>+</sup>

- Anal. calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 71.57; H, 6.86; N, 7.95. Trouvé: C, 71.67, H, 6.97; N, 7.89.

**EXEMPLE 74 :**

4-[7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]butanenitrile (composé 105) – CRL8470 et {[7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}butanenitrile (composé 106)-CRL8524

- 5 1) 4-[7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]butanenitrile (composé 105) – CRL8470

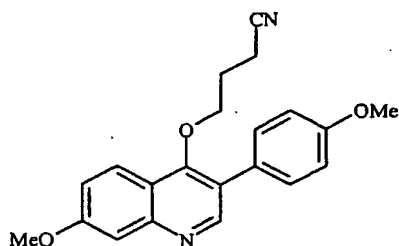


Sous atmosphère d'azote, 200 mg (0,71 mmol) du composé 26 sont additionnés à 10 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement 735 mg de carbonate de potassium anhydre (7,5 eq), puis 0,20 ml de 4-chlorobutyronitrile (3 eq). La réaction est agitée à 80°C pendant 18 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice traitée avec de la triéthylamine (éluant: AcOEt) pour donner 80 mg (32%) du composé 105 et 130 mg (53%) du dérivé 106.

- PF : 151-152°C (AcOEt)
- IR (KBr):  $\nu$  2252, 1621, 1575, 1552, 1509 cm<sup>-1</sup>
- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.22-2.30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CN), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.28 (t, 2H, J = 7.2 Hz, NCH<sub>2</sub>), 6.76 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.95 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.00 (dd, 1H, J = 2.2, 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.59 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.61 (s, 1H, =CH), 8.49 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>).
- <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  14.7, 24.6, 51.0, 55.4, 55.9, 97.6, 112.4, 113.9 (2), 118.5, 121.7, 122.2, 127.6, 129.9 (2), 130.1, 140.5, 140.8, 159.0, 163.1, 175.6.
- SM (ionspray): m/z 349 (M+1)<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 72.40; H, 5.79; N, 8.04. Trouvé: C, 72.07; H, 5.65; N, 7.93.

101

2) {[7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}butanenitrile (composé 106)-  
CRL8524

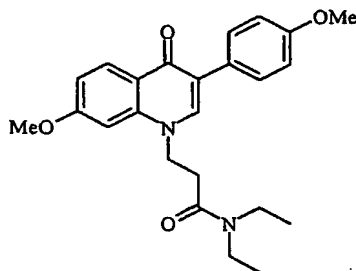


- 5 • huile
- IR (film):  $\nu$  2248, 1620, 1565, 1514  $\text{cm}^{-1}$
- $^1\text{H}$  RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.87-1.97 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.43 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.02 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.21 (dd, 1H,  $J = 2.2, 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.41 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.49 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.02 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 8.74 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ).
- 10 •  $^{13}\text{C}$  RMN (62.90 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14.2, 26.3, 55.5, 55.6, 71.2, 107.5, 114.4 (2), 118.5, 119.1, 119.9, 123.1, 123.2, 127.7, 130.6 (2), 151.0, 153.7, 158.8, 159.5, 161.0.
- Anal. calculé pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 72.40; H, 5.79; N, 8.04. Trouvé: C, 72.21; H, 5.93; N, 8.12.

15

**EXEMPLE 75 :**

***N,N*-Diéthyl-3-[7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]propanamide (composé 107)-CRL8525**



20

Sous atmosphère d'azote, 330 mg (1.1 mmol) du composé 26 sont additionnés à 10 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. A cette suspension sont ajoutés successivement 1.18 g de carbonate de potassium anhydre (7.5 eq), puis 546 mg de l'acide 3-bromopropionique (3 eq). La réaction est agitée à 80°C pendant 48 h. Les solvants sont évaporés. Le résidu est repris dans le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et lavé par deux fois par de l'eau. La phase organique est séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , puis évaporée sous pression réduite. Sous

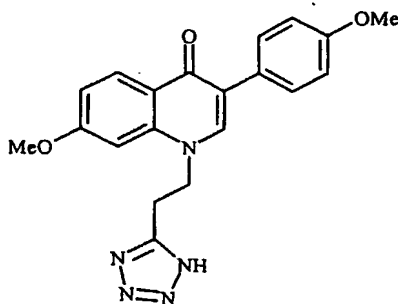
25

atmosphère d'azote, le composé brut est solubilisé dans 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. A 0°C, 263 mg (2,1 mmol) de diméthylaminopyridine et 275 mg (1,4 mmol) d'EDCI sont additionnés à la solution réactionnelle. La réaction est agitée 10 minutes à 0°C, avant d'ajouter 0,15 ml (1,4 mmol) de diéthylamine. La solution finale est agitée 2 h à 0°C, puis 24 h à température ambiante. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub>, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (AcOEt) pour donner 140 mg (26%) du composé 113.

- PF : 158-159°C (AcOEt)
- IR (KBr):  $\nu$  1633, 1570, 1550, 1513 cm<sup>-1</sup>
- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.03 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.07 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.83 (t, 2H, J = 7.0 Hz, COCH<sub>2</sub>), 3.16 (q, 2H, J = 7.0 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.36 (q, 2H, J = 7.0 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.52 (t, 2H, J = 7.0 Hz, NCH<sub>2</sub>), 6.83 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.94 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 6.98 (dd, 1H, J = 2.2, 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.61 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.79 (s, 1H, =CH), 8.49 (d, 1H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>).
- <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ ; 13.1, 14.4, 32.0, 40.7, 42.0, 49.1, 55.5, 55.9, 97.9, 111.9, 113.8 (2), 121.7, 121.9, 128.0, 129.9 (2), 130.1, 140.6, 141.8, 158.8, 162.8, 168.5, 175.7.
- SM (ionspray): m/z 409 (M+1)<sup>+</sup>
- Anal. calculé pour C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 70.57; H, 6.91; N, 6.86. Trouvé: C, 70.21; H, 6.80; N, 6.77.

#### EXEMPLE 76 :

- 25 **7-Méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-[2-(2H-1,2,3,4-tétrazol-5-yl)éthyl]-1,4-dihydro-4-quinolinone (composé 108)-CRL8474**



Sous atmosphère d'argon, 150 mg (0.45 mmol) du composé **101** et 0,19 ml (0,67 mmol) d'azoture de tributylétain sont solubilisés dans 20 ml de toluène anhydre. La solution réactionnelle est agitée à 105°C pendant 48 h. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur  
5 colonne de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 97:3) pour donner 152 mg (90%) du composé **108**.

- PF : 245-246°C (lavage MeOH)
- IR (KBr)  $\nu$  1617, 1556, 1524, 1511 cm<sup>-1</sup>
- <sup>1</sup>H RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.46 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  
3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.60 (t, 2H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.86-6.93 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 6.97 (dd, 1H,  
10 J = 2.2, 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.43 (d, 2H, J = 8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>), 7.64 (s, 1H, =CH), 8.38 (d, 1H, J =  
8.8 Hz, H<sub>Ar</sub>).
- <sup>13</sup>C RMN (62.90 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  25.1, 51.8, 55.4, 55.8, 97.6, 113.1, 113.9 (2),  
121.5, 121.9, 127.7, 129.6, 130.0 (2), 140.7, 142.0, 158.9, 163.1, 175.7.
- SM (ionspray): m/z 378 (M+1)<sup>+</sup>
- 15 • Anal. calculé pour C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>: C, 61.91; H, 5.20; N, 17.19. Trouvé: C, 62.00; H,  
5.19; N, 17.30.

Les résultats des essais pharmacologiques, présentés ci-après, mettent en évidence  
les propriétés des composés de formule (I) et (Ia).



### 1 - Activité cytotoxique sur des lignées cellulaires non-clonogènes en culture (test MTT)

5 L'influence des composés de formule (I) et (Ia) sur les cellules non-clonogènes a été évaluée à l'aide du test colorimétrique MTT (T. Mosman. J. Immunol Methods 1983 ; 65 : 55-63, J. Carmichael et al. Cancer Res. 1987 ; 47 : 936-942).

Le principe du test MTT est basé sur la réduction mitochondriale par les cellules vivantes métaboliquement actives du produit MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-  
10 yl)-2,5 diphényltétrazolium) de couleur jaune en un produit de couleur bleue, le formazan. La quantité de formazan ainsi obtenue est directement proportionnelle à la quantité de cellules vivantes présentes dans le ou (les) puit(s) de culture. Cette quantité de formazan est mesurée par spectrophotométrie.

Les lignées cellulaires sont maintenues en culture monocouche à 37° C dans des  
15 boîtes de culture à bouchon fermé contenant du milieu de base MEM 25 MM HEPES (Minimum Essential Medium). Ce milieu est bien adapté à la croissance d'une gamme de cellules variées diploïdes ou primaires de mammifères. Ce milieu est ensuite additionné :

- d'une quantité de 5% de SVF (Sérum de Veau Foetal) décomplémenté à 56° C pendant 1 heure,
- 20 - de 0,6 mg/ml de L-glutamine,
- de 200 IU/ml de pénicilline,
- de 200 µg/ml de streptomycine,
- de 0,1 mg/ml de gentamicine.

Les 12 lignées cellulaires cancéreuses humaines qui ont été utilisées ont été  
25 obtenues auprès de l'*American Type Culture Collection* (ATCC, Rockville, MD, USA). Ces 12 lignées cellulaires sont :

- U-373MG (code ATCC : HTB-17) et U-87MG (code ATCC : HTB-14) qui sont deux glioblastomes,
- SW1088 (code ATCC : HTB-12) qui est un astrocytome,

- A549 (code ATCC : CCL-185) et A-427 (code ATCC : HTB-53) qui sont deux cancers du poumon non-à-petites-cellules,
- HCT-15 (code ATCC : CCL-225) et LoVo (code ATCC : CCL-229) qui sont deux cancers colorectaux,
- 5 - T-47D (code ATCC : HTB-133) et MCF7 (code ATCC : HTB-22) qui sont deux cancers du sein,
- J82 (code ATCC : HTB-1) et T24 (code ATCC : HTB-4) qui sont deux cancers de la vessie,
- PC-3 (code ATCC : CRL-1435) qui est un cancer de la prostate.

10

Au plan expérimental : 100 µl d'une suspension cellulaire contenant 20 000 à 50 000 (selon le type cellulaire utilisé) cellules/ml de milieu de culture sont ensemencés en plaques multi-puits de 96 puits à fond plat et sont mis à incuber à 37°C, sous atmosphère comprenant 5% de CO<sub>2</sub> et 70% d'humidité. Au bout de 24 heures d'incubation, le milieu

15 de culture est remplacé par 100 µl de milieu frais contenant soit les différents composés à tester -à des concentrations variant de 10<sup>-5</sup> à 10<sup>-10</sup> M- soit le solvant ayant servi à la mise en solution des produits à tester (condition contrôle). Après 72 heures d'incubation dans les conditions définies ci-dessus, le milieu de culture est remplacé par 100 µl d'une solution jaunâtre de MTT dissous à raison de 1 mg/ml dans du RPMI 1640. Les

20 microplaques sont remises à incuber pendant 3 heures à 37°C puis centrifugées pendant 10 minutes à 400 g. La solution jaunâtre de MTT est éliminée et les cristaux de formazan bleu formés au niveau cellulaire sont dissous dans 100 µl de DMSO. Les microplaques sont ensuite mises sous agitation pendant 5 minutes. L'intensité de la coloration bleue résultant donc de la transformation du produit MTT jaune en formazan bleu par les

25 cellules encore vivantes au terme de l'expérience est quantifiée par spectrophotométrie à l'aide d'un appareil de type *DYNATECH IMMUNOASSAY SYSTEM* aux longueurs d'onde de 570 nm et 630 nm correspondant respectivement aux longueurs d'ondes d'absorbance maximale du formazan et au bruit de fond. Un logiciel intégré au spectrophotomètre calcule les valeurs moyennes de densité optique ainsi que les valeurs

30 de déviation standard (Dév. Std.) et d'erreur standard sur la moyenne (ESM).

A titre d'exemple, on donnera dans les tableaux Ia, Ib, Ic et Id les résultats de la densité optique moyenne, exprimés en pourcentage par rapport à la densité optique moyenne mesurée dans la condition contrôle (posée égale à 100%), obtenus à la concentration de 10<sup>-5</sup> M sur les 12 lignées cellulaires tumorales précitées

TABLEAU I a

LIGNES CELLULAIRES												
4-QUINOLONES	U-57MG	U-373MG	SW1088	T24	J82	HCT-15	LoVo	MCF7	T-47D	A549	A-427	PC-3
CRL8326	101,7 ± 2,6 NS	96,9 ± 2,3 NS	109 ± 2,3 .	92,8 ± 3 NS	86,9 ± 1,4 ***	109,6 ± 2,5 ..	87,7 ± 1,6 ***	94,1 ± 2 NS	80,2 ± 2,3 ***	104,2 ± 3,3 NS	100,6 ± 1,1 NS	95,4 ± 0,8 .
CRL8327	89 ± 3,1 .	58,7 ± 1,9 ***	99 ± 3,9 NS	107,4 ± 4,2 NS	85,1 ± 1,5 ***	87,5 ± 2,8 .	47,3 ± 2,9 ***	90,7 ± 2,7 .	79 ± 1,4 ***	71,5 ± 2,8 ***	77,5 ± 3,7 ..	87,4 ± 1,5 ***
CRL8328	95,7 ± 4,7 NS	98,1 ± 2 NS	91 ± 2,7 .	94,8 ± 4,1 NS	95,9 ± 1,5 NS	85,9 ± 2,3 ..	94,3 ± 4,5 NS	93,7 ± 3,4 NS	96 ± 3,6 NS	92,5 ± 2,5 NS	101 ± 4,1 NS	91,9 ± 1,9 .
CRL8329	101,9 ± 3,1 NS	94 ± 2,3 NS	96,2 ± 3,9 NS	96,4 ± 3 NS	96,8 ± 0,7 .	96 ± 2 NS	94,6 ± 2,8 NS	96,3 ± 1,5 NS	78,5 ± 1,5 ***	96,5 ± 4,1 NS	101,8 ± 2,4 NS	93,1 ± 1,8 .
CRL8337	84,4 ± 3,5 ..	95,6 ± 4,1 NS	84,9 ± 3,4 ..	102,3 ± 1,6 NS	90,9 ± 0,3 ***	98,5 ± 2,2 NS	93,3 ± 2,6 NS	76,5 ± 0,8 ***	79,4 ± 4,2 ..	98,9 ± 2,9 NS	105,6 ± 3,4 NS	92,8 ± 2,9 NS
CRL8340	87,6 ± 2,2 .	97,9 ± 2,5 NS	84 ± 1,3 ..	82,8 ± 1,8 ***	90,2 ± 1,1 ***	92,6 ± 2,2 .	93 ± 3,3 NS	72,3 ± 1,3 ***	66,1 ± 2,7 ***	84 ± 4,4 ..	84,2 ± 1,4 ***	84,8 ± 1,5 ***
CRL8349	98,3 ± 0,8 NS	86,7 ± 3,4 ..	100,5 ± 2 NS	95,1 ± 1,4 .	93,3 ± 0,6 .	91,2 ± 2,4 .	104,4 ± 3,4 NS	97,4 ± 1,6 NS	91 ± 2,4 .	90,2 ± 4,2 NS	90,7 ± 2,9 NS	96,6 ± 1,4 NS
CRL8350	95,6 ± 1,9 NS	99,5 ± 1,8 NS	100,7 ± 2 NS	86,9 ± 2,3 ..	91,5 ± 1,3 ..	96,3 ± 2,8 NS	92 ± 1,7 .	100,6 ± 1,5 NS	87,1 ± 2,5 .	93 ± 4,7 NS	99,5 ± 4,8 NS	95,3 ± 2,8 NS
CRL8351	115,8 ± 2,7 ***	52,8 ± 1,4 ***	62,3 ± 1,4 ***	38,4 ± 1,3 ***	39,2 ± 0,5 ***	39,1 ± 0,3 ***	67 ± 1,8 ***	40 ± 0,7 ***	55 ± 2,4 ***	35,6 ± 1,6 ***	33,7 ± 0,4 ***	63,2 ± 1,7 ***
CRL8352	100,1 ± 1,8 NS	103,6 ± 2,7 NS	98,9 ± 2,7 NS	83,7 ± 2,4 ***	93 ± 1,7 .	106,7 ± 3,3 NS	102,6 ± 2,6 NS	85,6 ± 1,5 ***	105 ± 4,1 NS	94,2 ± 3,1 NS	102,8 ± 2,4 NS	97,3 ± 0,8 NS
CRL8353	107,4 ± 2,2 NS	54,5 ± 1,6 ***	74 ± 2,6 ***	68,6 ± 1,9 ***	79,1 ± 1,1 ***	55,7 ± 0,9 ***	85,5 ± 1,9 ..	49,6 ± 1,5 ***	87,2 ± 2,3 ..	42,3 ± 1,3 ***	52,5 ± 2,1 ***	81 ± 1 ***
CRL8354	102,4 ± 3,6 NS	97,7 ± 2,2 NS	93,2 ± 3,5 NS	91,4 ± 0,8 ..	96,2 ± 2,4 NS	95,9 ± 2,1 NS	98,4 ± 1,6 NS	101,7 ± 2,3 NS	104,4 ± 3,8 NS	98,5 ± 3,1 NS	97,2 ± 4 NS	93,7 ± 1,2 .
CRL8355	94,4 ± 1,8 .	97,7 ± 1,2 NS	97,6 ± 3 NS	89,4 ± 1,9 ..	94,9 ± 2 NS	99,5 ± 3,9 NS	98,7 ± 2,1 NS	94,9 ± 2 NS	90,5 ± 3,1 .	98,6 ± 4,7 NS	102,8 ± 2,3 NS	100,2 ± 1,2 NS
CRL8357	84,4 ± 0,9 ***	96 ± 1,6 NS	89,6 ± 1,8 ..	99 ± 2 NS	84,7 ± 1 ***	79,5 ± 1,6 ***	97,8 ± 2,7 NS	95,8 ± 1,9 NS	84,1 ± 1,9 ..	73,3 ± 1,3 ***	59,5 ± 2,6 ***	85,6 ± 2,5 ..

(NS : p > 0,05; . : p < 0,05; \*\* : p < 0,01; \*\*\* : p < 0,001)  
Condition contrôle = 100 %

x ± y = valeur moyenne ± erreur standard sur la moyenne

Condition contrôle = 100 %

(NS : p &gt; 0,05; \* : p &lt; 0,05; \*\* : p &lt; 0,01; \*\*\* : p &lt; 0,001)

TABLEAU I b

4-QUINOLONES	LIGNES CELLULAIRES											
	U-87MG	U-373MG	SW1088	T24	J82	HCT-15	LoVo	MCF7	T-47D	A549	A-427	PC-3
CRL8358	80,1 ± 1,5 ***	41 ± 1 ***	86,3 ± 3,8 .	90,7 ± 1 ***	92,7 ± 1,3 .	69,1 ± 1,5 ***	38 ± 1,7 ***	84,1 ± 2,5 **	82,1 ± 4,1 **	55 ± 2 ***	34,5 ± 0,8 ***	89,1 ± 2,3 **
CRL8359	114,2 ± 1,4 ***	41,2 ± 0,5 ***	110,3 ± 2,2 **	34,7 ± 0,5 ***	52,2 ± 0,8 ***	59,9 ± 0,9 ***	30,9 ± 1 ***	65,8 ± 1,6 ***	41,2 ± 2 ***	73,9 ± 0,8 ***	25,8 ± 0,9 ***	122,5 ± 4 ***
CRL8360	87,4 ± 1,8 ***	88 ± 2 **	76,1 ± 3,2 ***	87,5 ± 3,2 .	81,2 ± 2,4 ***	91,8 ± 2,4 .	98,6 ± 1,2 NS	95,3 ± 3,5 NS	82,1 ± 4,1 **	85,6 ± 2 **	71,3 ± 3 ***	81,5 ± 3,4 **
CRL8370	104,3 ± 2,6 NS	105,4 ± 4,4 NS	99,4 ± 2,4 NS	74,3 ± 1,3 ***	102,1 ± 0,8 NS	103,3 ± 2,6 NS	95,1 ± 3,8 NS	88,5 ± 2,5 **	86,6 ± 4,3 .	85,8 ± 1,3 ***	76 ± 3,2 ***	87,1 ± 2,3 **
CRL8371	58,7 ± 1,3 ***	42,8 ± 1,6 ***	40,8 ± 1 ***	52,2 ± 1,8 ***	76,3 ± 1,7 ***	25,2 ± 1,2 ***	46,6 ± 2 ***	45,6 ± 2,5 ***	49,3 ± 4,1 ***	42,9 ± 0,6 ***	30,8 ± 0,7 ***	54,2 ± 0,6 ***
CRL8372	92,9 ± 2,7 NS	94,5 ± 1,3 .	98,1 ± 0,6 NS	91,2 ± 1,1 **	93 ± 1,1 **	84,3 ± 3,3 **	83,9 ± 3 **	96,6 ± 1,4 NS	85,1 ± 2,2 **	93,4 ± 5 NS	93,9 ± 3,6 NS	108,8 ± 2 .
CRL8377	49,5 ± 0,6 ***	56,7 ± 2,9 ***	99,8 ± 3,5 NS	95 ± 1,3 .	98,7 ± 1,7 NS	76,5 ± 3,3 ***	86 ± 3,4 .	104,2 ± 3,1 NS	66,9 ± 3,1 ***	87 ± 1,9 **	26,5 ± 1,5 ***	87,4 ± 1,8 ***
CRL8378	73 ± 1,6 ***	98,1 ± 1,1 NS	108,4 ± 4,4 NS	99,2 ± 1,5 NS	99,8 ± 0,9 NS	104,6 ± 2,3 NS	107,3 ± 4,1 NS	93,5 ± 2,9 NS	106,8 ± 3,1 NS	91 ± 1 **	72,3 ± 2,8 ***	100,2 ± 1,6 NS
CRL8379	95,3 ± 1,6 NS	112,8 ± 0,8 ***	98,3 ± 3,7 NS	101,7 ± 1,6 NS	100,8 ± 2,7 NS	105,7 ± 0,9 NS	102,2 ± 1,3 NS	91,8 ± 2,6 NS	99,3 ± 3,5 NS	94 ± 1,5 NS	94,2 ± 1,9 NS	99,2 ± 1,5 NS
CRL8380	87,5 ± 2,2 **	100,9 ± 0,7 NS	100,3 ± 2,8 NS	99,9 ± 1,2 NS	98,9 ± 2 NS	102,6 ± 2,3 NS	107,8 ± 3 NS	102,2 ± 2 NS	85,1 ± 2,9 **	96 ± 3,5 NS	89,3 ± 2,5 **	101,9 ± 1,1 NS
CRL8381	48,1 ± 1,4 ***	91,8 ± 2,2 .	56,9 ± 3 ***	83,2 ± 2,5 ***	90,9 ± 0,5 ***	90,5 ± 1,9 **	105 ± 3,4 NS	67,2 ± 1,3 ***	92,8 ± 3,9 NS	73,8 ± 1,2 ***	84,2 ± 1,7 ***	79,1 ± 1,3 ***
CRL8382	89,2 ± 1,3 **	101,3 ± 1 NS	117,8 ± 1,2 ***	99,7 ± 1,1 NS	98,6 ± 1,4 NS	93,1 ± 1,9 **	98,7 ± 3 NS	93 ± 1,9 .	94,1 ± 1,2 NS	90,4 ± 1,7 ***	89,2 ± 1,7 ***	100,3 ± 0,9 NS
CRL8383	69,5 ± 0,9 ***	93,6 ± 2 .	75,9 ± 1,3 ***	100,8 ± 1,3 NS	94,6 ± 0,9 **	100,3 ± 0,9 NS	89,1 ± 2 **	85 ± 0,9 ***	75,3 ± 1,4 ***	84,1 ± 1,7 ***	92,1 ± 1,2 NS	98,3 ± 0,9 NS
CRL8391	74 ± 2,1 ***	93,8 ± 0,9 NS	92,5 ± 1,5 .	100,6 ± 0,8 NS	99,8 ± 1,2 NS	80,6 ± 2 ***	87,2 ± 3,2 **	97,3 ± 1 NS	99,3 ± 3,6 NS	88,3 ± 2,9 **	80,5 ± 1,4 ***	80 ± 2,1 ***

x ± y = valeur moyenne ± erreur standard sur la moyenne

Condition contrôle = 100 %

(NS : p &gt; 0,05; . : p &lt; 0,05; \*\* : p &lt; 0,01; \*\*\* : p &lt; 0,001)

TABLEAU I c

4-QUINOLONES	LIGNES CELLULAIRES											
	U-87MG	U-373MG	SW1088	T24	J82	HCT-15	LoVo	MCF7	T-47D	A549	A-427	PC-3
CRL8392	82,7 ± 1 **	90,2 ± 2,7 ***	69,8 ± 2,7 ***	63 ± 2,2 ***	70,6 ± 2,1 ***	77,4 ± 2,4 ***	79,7 ± 1,7 ***	74 ± 1,3 ***	68,6 ± 0,8 ***	77,6 ± 1 ***	49,7 ± 2 ***	51,6 ± 1,7 ***
CRL8393	89,9 ± 1,6 **	74,7 ± 1,8 ***	82,8 ± 1,5 **	96,3 ± 1,3 NS	97,9 ± 1,4 NS	41,8 ± 0,9 ***	84,6 ± 1,4 ***	83,7 ± 0,8 ***	66,6 ± 3,7 ***	93 ± 2,4 NS	23,7 ± 0,5 ***	87,3 ± 2,9 **
CRL8394	42,2 ± 1,3 ***	73,5 ± 2 ***	68,5 ± 1,9 ***	92,9 ± 1 **	93,5 ± 1,3 **	37,7 ± 0,8 ***	45,1 ± 0,7 ***	78 ± 1,1 ***	94,3 ± 3,7 NS	52,9 ± 0,7 ***	38,9 ± 1,7 ***	83,2 ± 1,9 ***
CRL8404	91,5 ± 2,5 .	104,5 ± 2,1 NS	72,1 ± 4 ***	99,8 ± 1,1 NS	93,6 ± 2,7 NS	93,7 ± 2,3 NS	90,7 ± 2,3 .	93,4 ± 3,4 NS	86,7 ± 3,4 **	93,5 ± 1,8 .	93,3 ± 1,7 .	99,7 ± 0,7 NS
CRL8405	25,8 ± 0,7 ***	28,8 ± 0,7 ***	40,8 ± 1,8 ***	57,8 ± 3,5 ***	93,9 ± 0,9 ***	15,9 ± 0,7 ***	32,3 ± 1,4 ***	60,2 ± 2,5 ***	77,1 ± 2,2 ***	32 ± 0,8 ***	19,4 ± 0,6 ***	85,5 ± 1,2 ***
CRL8412	83,1 ± 1,7 **	90,8 ± 0,4 ***	104,7 ± 3,3 NS	100,3 ± 3,4 NS	94,2 ± 2,7 NS	83,6 ± 1,4 ***	77 ± 1,9 ***	99,1 ± 3 NS	109 ± 3,6 NS	84,5 ± 1,3 ***	83,7 ± 2,3 .	103,9 ± 3,6 NS
CRL8413	56 ± 0,8 ***	66,4 ± 0,7 ***	83,7 ± 2,2 .	71,8 ± 4,5 ***	88,4 ± 1,1 ***	66,9 ± 1,8 ***	85,6 ± 1,9 **	87,2 ± 0,5 ***	112,3 ± 4,9 NS	48,7 ± 1,9 ***	73,3 ± 4,4 **	63,4 ± 2 ***
CRL8414	81,2 ± 3,8 **	81,7 ± 1,4 ***	94,4 ± 4,4 NS	97,5 ± 3,4 NS	109,8 ± 2,1 NS	83,4 ± 1,3 ***	84,2 ± 1,7 **	104,5 ± 3,1 NS	96,2 ± 2,9 NS	71,8 ± 1,8 ***	82,2 ± 2,7 .	94,3 ± 1,5 NS
CRL8420	92,9 ± 2,9 NS	96,6 ± 3,5 NS	117 ± 4,7 .	111,3 ± 4,7 NS	92,3 ± 3,1 NS	109,3 ± 1,9 **	81,2 ± 3,8 **	102,9 ± 4,9 NS	104,5 ± 2,2 NS	94,5 ± 3,5 NS	101,8 ± 4,2 NS	86 ± 4,6 NS
CRL8421	29,9 ± 3,8 ***	61,7 ± 2 ***	51 ± 2,5 ***	40,3 ± 2,3 ***	47,1 ± 1,2 ***	50 ± 2 ***	60,8 ± 3,4 ***	49,5 ± 3,6 ***	63,5 ± 1,4 ***	97,5 ± 3,9 NS	33 ± 0,9 ***	61,4 ± 4,2 ***
CRL8424	67,9 ± 3,3 ***	62,5 ± 3 ***	82,7 ± 4,3 ***	101,5 ± 4,2 NS	77,9 ± 2,9 ***	59,6 ± 2,9 ***	69,6 ± 2,8 ***	90,4 ± 2,9 .	107,5 ± 3,3 NS	111,2 ± 4,6 NS	72,7 ± 3,1 ***	105,3 ± 1,7 NS
CRL8425	92,8 ± 1,5 .	82,6 ± 2,5 ***	85,4 ± 3 **	96,2 ± 3,4 NS	71,9 ± 4,4 ***	78,9 ± 2,2 ***	71 ± 3 ***	102 ± 3,9 NS	97,3 ± 5,1 NS	80,2 ± 1,4 **	81,9 ± 2,8 ***	88,2 ± 4,1 NS
CRL8434	89,7 ± 1 ***	82,2 ± 1 ***	99,9 ± 1,2 NS	96,7 ± 1,6 NS	99,3 ± 0,8 NS	100,9 ± 1,1 NS	106,2 ± 0,9 NS	96,2 ± 0,7 **	85,8 ± 2,2 ***	99 ± 1,2 NS	109,6 ± 2,1 .	113,1 ± 2,6 .
CRL8435	85 ± 0,8 ***	85 ± 1,9 ***	97,3 ± 0,7 .	99,4 ± 1,1 NS	100,5 ± 1,2 NS	101,4 ± 1,1 NS	108,6 ± 0,8 ***	93,8 ± 1,3 **	95,7 ± 2 NS	98,7 ± 0,7 NS	115,2 ± 1,5 ***	104,7 ± 4,6 NS

x ± y = valeur moyenne ± erreur standard sur la moyenne

Condition contrôle = 100 %

(NS : p &gt; 0,05; . : p &lt; 0,05; \*\* : p &lt; 0,01; \*\*\* : p &lt; 0,001)

TABLEAU I d

4-QUINOLONES	LIGNES CELLULAIRES											
	U-87MG	U-373MG	SW1088	T24	J82	HCT-15	LoVo	MCF7	T-47D	A549	A-427	PC-3
CRL8436	97,3 ± 0,9 .	97,2 ± 0,9 .	102,1 ± 1,7 NS	99,2 ± 1,8 NS	101 ± 0,9 NS	101,4 ± 0,8 NS	107,5 ± 1,1 .	96,4 ± 0,6 .	89,4 ± 2,2 .	100,7 ± 0,7 NS	108,7 ± 0,8 .	99,9 ± 3,4 NS
CRL8437	99,4 ± 1,3 NS	98,2 ± 1 NS	99,7 ± 1,2 NS	93,1 ± 1,3 .	90,7 ± 0,6 .	100,5 ± 0,9 NS	104,9 ± 1,3 .	97,7 ± 1,4 NS	92,1 ± 1,8 .	102 ± 0,7 NS	106,2 ± 1,3 .	94,1 ± 1,4 .
CRL8460	71,5 ± 2,1 .	52,2 ± 3,4 .	66,7 ± 4,9 .	14,2 ± 2,8 .	45,7 ± 1,6 .	53,7 ± 2,4 .	25,5 ± 1 .	35 ± 2,3 .	58,2 ± 3,4 .	43,1 ± 4 .	24,9 ± 2,9 .	35,2 ± 3,2 .
CRL8461	77,2 ± 1,6 .	81,8 ± 0,9 .	91,9 ± 1,4 .	106,8 ± 2,9 .	84,9 ± 1,9 NS	96,5 ± 4,6 NS	92,7 ± 3,8 NS	68,2 ± 2,1 .	51,9 ± 3,9 .	99,7 ± 2,2 NS	90,5 ± 3,7 .	91,9 ± 4 NS
CRL8462	105,3 ± 1,1 NS	110,7 ± 2,2 .	104,7 ± 3,5 NS	110,9 ± 5 NS	105 ± 2,3 NS	77,4 ± 2,2 .	84,8 ± 3,2 .	89,4 ± 0,9 .	92,2 ± 3,4 NS	86,8 ± 2,8 .	77,1 ± 1,8 .	84 ± 3,7 .
CRL8463	46,5 ± 1,1 .	58,9 ± 3,1 .	37,3 ± 1,1 .	38,7 ± 1,1 .	35,6 ± 1,7 .	27,3 ± 1 .	37,6 ± 1,3 .	40,8 ± 2,1 .	46,3 ± 4,3 .	50,6 ± 1,9 .	29,1 ± 1,1 .	37,3 ± 1,1 .
CRL8464	104,7 ± 1,3 NS	117,9 ± 4,6 .	95,6 ± 2,2 NS	104,7 ± 1,9 NS	95,4 ± 3,7 NS	110,6 ± 3,2 .	100,6 ± 4,6 NS	99,6 ± 3,5 NS	109,7 ± 4,9 NS	91,3 ± 1,7 .	101,5 ± 0,7 NS	97,1 ± 1,6 NS
CRL8465	105 ± 2,5 NS	100,5 ± 3,9 NS	99,8 ± 2,1 NS	91,2 ± 4 NS	93,8 ± 2,1 NS	105,2 ± 4,7 NS	110,3 ± 4,4 NS	94,3 ± 4,8 NS	94,4 ± 4,9 NS	80,1 ± 4 .	65,4 ± 3,2 .	96,3 ± 2,2 NS
CRL8466	97,2 ± 2,8 NS	99,4 ± 1,9 NS	101,4 ± 4,5 NS	89,6 ± 4,8 NS	93,1 ± 3 NS	96,1 ± 2 NS	96,9 ± 1,9 NS	108,3 ± 4,6 NS	95,2 ± 4,2 NS	101,1 ± 1,9 NS	97,5 ± 3,5 NS	101,9 ± 2,2 NS
CRL8467	95,3 ± 2,1 NS	107,7 ± 3,1 NS	101,1 ± 1,2 NS	94,6 ± 1,6 .	98,3 ± 0,8 NS	106,5 ± 2 NS	95,8 ± 3,1 NS	96,3 ± 1,4 NS	100,3 ± 3 NS	90,5 ± 4 .	90 ± 1,1 .	96,4 ± 2,3 NS
CRL8468	92,7 ± 2,7 NS	107,2 ± 4,1 NS	103,9 ± 1,8 NS	98,5 ± 2,1 NS	91,9 ± 1,4 .	110,8 ± 2,9 .	97,2 ± 4,7 NS	79,1 ± 3 .	92,2 ± 1,7 .	93,6 ± 3,5 NS	89,7 ± 1,9 .	95 ± 1,6 .
CRL8469	106,4 ± 1,4 NS	102,2 ± 0,7 NS	104,7 ± 0,7 NS	98,1 ± 1,2 NS	89,5 ± 1,2 .	100,8 ± 3,4 NS	98,9 ± 4,3 NS	97,6 ± 1,4 NS	102,8 ± 1,9 NS	100,5 ± 2,2 NS	101,7 ± 4,8 NS	99,9 ± 0,7 NS
CRL8470	97,2 ± 4 NS	103,9 ± 4,1 NS	92,5 ± 1,2 .	100,9 ± 3,7 NS	95,8 ± 1,5 .	95,5 ± 4,3 NS	86,6 ± 2,3 .	92,8 ± 1,6 .	98,8 ± 4 NS	90,2 ± 1,4 .	103,3 ± 2,4 NS	94 ± 0,9 .

(NS : p &gt; 0,05; \* : p &lt; 0,05; \*\* : p &lt; 0,01; \*\*\* : p &lt; 0,001)

Condition contrôle = 100 %

x ± y = valeur moyenne ± erreur standard sur la moyenne

Ces résultats montrent que ces produits de formule (I) et (Ia) présentent un pouvoir antitumoral faible. Ces produits non cytotoxiques induisent, lorsque c'est le cas, une inhibition de la prolifération cellulaire globale de ces lignées seulement à la concentration de  $10^{-5}$  M et cette inhibition à quelques exceptions près ne dépasse pas 30 %. Aux autres concentrations testées seuls quelques effets marginaux peuvent être mis en évidence.

## 2. – Détermination de la dose maximale tolérée (DMT) :

L'évaluation de la dose maximale tolérée a été réalisée chez des souris B6D2F1/Jico âgées de 4 à 6 semaines. Les composés ont été administrés par voie intrapéritonéale à des doses croissantes s'échelonnant de 2,5 à 160 mg/kg. La valeur de la DMT (exprimée en mg/kg) est déterminée à partir de l'observation du taux de survie des animaux sur une période de 14 jours après une administration unique du produit considéré. L'évolution pondérale des animaux est également suivie pendant cette période. Lorsque la valeur de la DMT est supérieure à 160 mg/kg, la valeur de la DMT est assimilée à 160 mg/kg par défaut.

Les résultats de l'estimation de la dose maximale tolérée (DMT) sont rassemblés dans le tableau II suivant :

TABLEAU II  
Dose maximales tolérées

Composés CRL	DMT (mg/kg)
CRL8326 (Exemple 1)	> 160
CRL8327 (Exemple 11)	> 160
CRL8328 (Exemple 2)	80
CRL8329 (Exemple 12)	> 160
CRL8337 (Exemple 18)	> 160
CRL8340 (Exemple 25)	> 160
CRL8349 (Exemple 29)	> 160
CRL8350 (Exemple 33)	> 160
CRL8351 (Exemple 16)	40
CRL8352 (Exemple 9)	> 160
CRL8353 (Exemple 6)	> 160
CRL8354 (Exemple 17)	> 160
CRL8355 (Exemple 8)	> 160
CRL8357 (Exemple 32)	80
CRL8358 (Exemple 15)	> 160
CRL8359 (Exemple 5)	> 160

CRL8360 (Exemple 30)	> 160
CRL8371 (Exemple 34)	40
CRL8372 (Exemple 31)	> 160
CRL8377 (Exemple 20)	> 160
CRL8378 (Exemple 14)	> 160
CRL8379 (Exemple 4)	> 160
CRL8380 (Exemple 35)	> 160
CRL8381 (Exemple 36)	> 160
CRL8382 (Exemple 38)	> 160
CRL8383 (Exemple 7)	> 160
CRL8391 (Exemple 40)	> 160
CRL8392 (Exemple 41)	> 160
CRL8393 (Exemple 23)	> 160
CRL8394 (Exemple 24)	> 160
CRL8404 (Exemple 47)	> 160
CRL8405 (Exemple 45)	> 160
CRL8412 (Exemple 48)	> 160
CRL8413 (Exemple 49)	> 160
CRL8414 (Exemple 44)	> 160
CRL8420 (Exemple 52)	> 160
CRL8460 (Exemple 51)	> 160
CRL8424 (Exemple 46)	> 160
CRL8425 (Exemple 58)	> 160
CRL8434 (Exemple 59)	> 160
CRL8435 (Exemple 60)	> 160
CRL8436 (Exemple 61)	> 160
CRL8437 (Exemple 62)	> 160
CRL8461 (Exemple 65)	> 160
CRL8462 (Exemple 66)	> 160
CRL8464 (Exemple 67)	> 160
CRL8465 (Exemple 69)	> 160
CRL8466 (Exemple 70)	> 160
CRL8467 (Exemple 71)	> 160
CRL8468 (Exemple 72)	> 160
CRL8470 (Exemple 74)	> 160



A de très rares exceptions près, les produits de cette famille ne présentent pas de toxicité directe et peuvent donc être utilisés *in vivo* à des concentrations tissulaires élevées, donc à des posologies fortes.

5

3. Propriété d'amplification de la réponse antitumorale des associations « 4-quinolones-médicaments cytotoxiques » sur lignées cellulaires non-clonogènes en culture

10

La propriété inattendue des 4-quinolones revendiquées se rapporte à une activité amplificatrice de la réponse anti-tumorale de médicaments cytotoxiques établis lorsque une 4-quinolone est ajoutée au traitement conventionnel. Cette propriété d'amplification de la réponse thérapeutique standard (avec ses avantages revendiqués : majoration de l'efficacité et optimisation du rapport bénéfice/risque) est mise en évidence par les

15

résultats des études in vitro décrites ci-après.

20

L'activité antitumorale *in vitro* de l'association des « composés de formules (I) et (Ia) combinés à différents cytotoxiques connus et utilisés en chimiothérapie » a été évaluée sur les deux lignées cellulaires tumorales humaines d'origine colorectale HCT-15 et LoVo à l'aide du test colorimétrique MTT comme décrit dans le paragraphe précédent intitulé « 1-Activité cytotoxique sur des lignées cellulaires non-clonogènes en culture (test MTT) ».

25

A titre d'exemple non limitatif, les résultats obtenus sur la lignée HCT-15 sont donnés ci-après. Dans cet exemple, les composés de formules (I) et (Ia), à la concentration de  $10^{-5}$ M (non significativement cytotoxique), ont été combinés avec l'adriamycine (concentration  $10^{-7}$ M) ou avec l'étoposide (concentration  $10^{-6}$ M). Les concentrations de  $10^{-7}$ M pour l'adriamycine et de  $10^{-6}$ M pour l'étoposide représentent respectivement les concentrations des deux cytotoxiques qui inhibent de 50% (IC50) la croissance cellulaire *in vitro* de la lignée HCT-15. Le gain d'activité antitumorale obtenu avec le traitement « composés de formules (I) ou (Ia) » combinés à « l'étoposide  $10^{-6}$ M » par rapport à l'activité antitumorale l'étoposide utilisé seul (traitement de référence) est calculé de la même manière.

30

35

L'association CRL8370 (composé 63)  $10^{-5}$ M- adriamycine  $10^{-7}$ M permet d'inhiber la croissance de la lignée cellulaire HCT-15 de 15,2% de plus (en valeur absolue) que l'adriamycine  $10^{-7}$ M utilisée seule. L'adriamycine  $10^{-7}$ M inhibe la prolifération de la lignée HCT-15 de 42,8% et le traitement combiné CRL8370  $10^{-5}$ M + adriamycine  $10^{-7}$ M de 58% d'où le gain d'activité de 15,2% (58% - 42,8%) du traitement combiné par rapport à l'activité à l'adriamycine utilisé seule.

Dans les mêmes conditions que ci-dessus, la combinaison d'autres produits revendiqués à ces mêmes cytotoxiques a conduit aux amplifications de réponse antitumorale suivantes :

- avec adriamycine  $10^{-7}$  M

CRL8327 (composé 19)	+16,0%
CRL8358 (composé 26)	+23,0%
CRL8424 (composé 72)	+15,0%

5

- avec étoposide  $10^{-6}$  M

CRL8327 (composé 19)	+20%
CRL8340 (composé 40)	+16%
CRL8350 (composé 54)	+15,5%
CRL8353 (composé 11)	+16,0%
CRL8354 (composé 31)	+15%
CRL8358 (composé 26)	+22%
CRL8370 (composé 63)	+23%
CRL8383 (composé 12)	+23%
CRL8382 (composé 62)	+27%

Les résultats obtenus sur la lignée cellulaire LoVo sont de même amplitude que ceux obtenus sur la lignée HCT-15.

10

Ces exemples non limitatifs indiquent ainsi que, même si les composés de formules (I) et (Ia) ne présentent pas d'activité cytotoxique lorsqu'ils sont utilisés seuls, [voir paragraphe précédent intitulé « 1-Activité cytotoxique sur des lignées cellulaires non-clonogènes en culture (test MTT) »], ils augmentent de manière significative l'activité antitumorale des cytotoxiques utilisés à ce jour en chimiothérapie lorsqu'ils sont combinés avec ces derniers.

15

De fait, l'amplification de réponse antitumorale est plus importante puisque, à titre d'exemple pour le composé CRL 8370, le gain d'activité obtenu avec la combinaison (+15,20%) représente une amplification de l'ordre de 35% (soit  $15,2/42,8 = 35,5\%$ ) par rapport à l'activité de l'adriamycine seule.

20

Ces résultats montrent qu'il est ainsi possible, grâce aux traitements combinés, entre ces composés de formules (I) ou (Ia) non cytotoxiques avec un cytotoxique usuel, d'obtenir une activité antitumorale plus importante qui ne pourrait être obtenue avec le cytotoxique considéré utilisé seul que si ce dernier était utilisé à une concentration bien plus élevée, ce qui - par voie de conséquence - augmenterait également de façon considérable les effets secondaires indésirables du protocole thérapeutique

25

conventionnel. Les composés de formules (1) ou (1a) améliorent donc le ratio bénéfice thérapeutique/risque de chaque chimiothérapie conventionnelle.

- 5 On donnera ci-après des exemples de modalité d'utilisation des composés de formule (I) et (Ia) dans des protocoles de mono ou polychimiothérapie par des agents cytotoxiques. Dans ces protocoles, les composés de formule (I) et (Ia) seront appelés, pour simplifier, "4-quinolone".

#### A. Tumeurs solides

##### 10 1°/ Cancers du poumon

###### 1.1. Non à petites cellules (stade avancé) :

- au protocole recommandé (T. Le Chevalier et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 360-367) sont ajoutées les perfusions intraveineuses d'une 4-quinolone :

15

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub> , J <sub>29</sub> , et J <sub>36</sub>
• navelbine	30 mg /m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub> , J <sub>29</sub> , et J <sub>36</sub>
• cisplatine	120 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>29</sub>

Cette cure est à répéter 8 fois.

###### 1.2. A petites cellules (stade avancé) :

- au protocole recommandé CAV ou VAC (B.J. Roth et al., J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 282-291) sont ajoutées les perfusions de 4-quinolone :

20

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour		

	<u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub>
• cyclophosphamide	1000 mg /m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• doxorubicine	40 à 50 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• vincristine	1 à 1,4 mg/m <sup>2</sup> bolus (max 2 mg)	i.v.	J <sub>1</sub>

Cette cure est à répéter 6 fois tous les 21 jours.

- au protocole recommandé Pt-E (B.J. Roth et al., J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 282-291) sont ajoutées les perfusions de 4-quinolone.

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>5</sub>
• cisplatine	20 mg /m <sup>2</sup> /jour perfusion de 20 à 60 minutes	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>5</sub>
• étoposide	80 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 60 minutes	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>5</sub>

5

chaque cycle est répété tous les 21 jours et la cure comprend 6 cycles.

### 1.3. Cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique :

• monochimiothérapie :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> puis 1 semaine/repos
• gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 0,5 heure	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> puis 1 semaine/repos

la cure pouvant comporter la répétition de ce cycle de 4 semaines.

• association gemcitabine/cisplatine :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> - J <sub>15</sub>
• gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 0,5 heure	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub>
• cisplatine	20 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 20-60 minutes	i.v.	J <sub>1</sub>

5

la cure comportant la répétition de ce cycle tous les 21 jours.

## 2°/ Cancers du sein

- protocole CMF en traitement adjuvant du cancer du sein opérable (G. Bonnadonna et al., N. Engl. J. Med. ;1976 ; 294 : 405-410) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> à J <sub>14</sub>
• cyclophosphamide	100 mg /m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> à J <sub>14</sub>
• méthotrexate	40 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>8</sub>
• 5-FU	600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>8</sub>

chaque cycle est répété tous les 28 jours et la cure comporte 6 cycles.

- protocole AC (B. Fisher et al., J. Clin. Oncol. ; 1990 ; 8 : 1483 – 1496) en traitement adjuvant :

5

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub>
• doxorubicine	60 mg /m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>

chaque cycle est répété tous les 21 jours et la cure comporte 4 cycles.

- cancers du sein avec métastases :

- dans le protocole FAC (A.U. Buzdar et al., Cancer 1981 ; 47 : 2537 – 2542) et ses différentes adaptations, les perfusions de 4-quinolone sont ajoutées selon le schéma (non limitatif) suivant :

10

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> et J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub> ou J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• 5-FU	500 mg /m <sup>2</sup> /jour bolus	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>8</sub> ou J <sub>1</sub> – J <sub>2</sub>
• doxorubicine	50 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub> ou J <sub>1</sub> et J <sub>2</sub>
• cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup>	bolus i.v. ou orale	J <sub>1</sub> J <sub>1</sub>

chaque cycle est répété toutes les 3 semaines jusqu'au diagnostic d'une nouvelle progression de la maladie.

5

- dans le protocole CAF (G. Falkson et al., Cancer 1985 ; 56 : 219 – 224) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>14</sub>
• cyclophosphamide	100 mg /m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>14</sub>
• doxorubicine	30 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>8</sub>
• 5-FU	500 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>8</sub>

chaque cycle est répété tous les 28 jours jusqu'au diagnostic d'une nouvelle progression de la maladie.

- dans le protocole CMF :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> et J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub>
• cyclophosphamide	600 mg /m <sup>2</sup> /jour bolus	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>8</sub>
• méthotrexate	40 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>8</sub>
• 5-FU	600 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>8</sub>

ce cycle est à répéter toutes les 3 à 5 semaines et la cure comporte 6 cycles.

- dans le protocole CMF-VP :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub> J <sub>15</sub> – J <sub>19</sub> J <sub>22</sub> – J <sub>26</sub>
• cyclophosphamide	2 à 2,5 mg /kg/jour	orale	chaque jour
• méthotrexate	25 à 50 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub>
• 5-FU	300 à 500 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub>
• vincristine	0,6 à 1,2 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub>
• prednisone	30 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	de J <sub>1</sub> à J <sub>10</sub>

cette cure est à répéter toutes les 4 semaines.



- dans le protocole FEC :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> et J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub>
• 5-FU	600 mg /m <sup>2</sup> /jour	i.v	J <sub>1</sub> et J <sub>8</sub>
• épirubicine	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub>
• cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub>

cette cure est à répéter toutes les 3 semaines.

- dans le protocole MMC-VBC (C. Brambilla et al., Tumori, 1989 ; 75 : 141-144)

5

:

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> et J <sub>15</sub> – J <sub>19</sub>
• mitomycine C	10 mg /m <sup>2</sup> bolus	i.v	J <sub>1</sub>
• vinblastine	50 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>15</sub>

cette cure est à répéter tous les 28 jours jusqu'au diagnostic de progression de la maladie.

- dans le protocole NFL (S.E. Jones et al., J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 1736 –1739)

:

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• mitoxantrone	10 mg /m <sup>2</sup> bolus	i.v	J <sub>1</sub>
• 5-FU	1000 mg /m <sup>2</sup> en perfusion de 24 heures	i.v	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>
• leucovorine	100 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>

la cure comporte deux cycles espacés de 21 jours puis nécessite une évaluation.

Les perfusions de 4-quinolone peuvent également être associées au traitement des cancers du sein avec métastases lorsque un taxoïde est utilisé, par exemple:

5

- avec paclitaxel (F.A. Holmes et al., J. Natl Cancer Inst. 1991 ; 83 : 1797 – 1805) dans le traitement des formes avec métastases éventuellement résistantes aux anthracyclines :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>5</sub>
• paclitaxel	175 mg /m <sup>2</sup> en perfusion de 3 à 24 heures	i.v	J <sub>1</sub>

Ce cycle est répété tous les 21 jours jusqu'à ce qu'une nouvelle progression de la maladie soit diagnostiquée.

10

- avec docetaxel (C.A. Hudis et al., J. Clin. Oncol. 1996 ; 14 : 58 –65), dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique, résistant ou en rechute après chimiothérapie cytotoxique (ayant comporté une anthracycline) ou en rechute au cours d'un traitement adjuvant :

5

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>5</sub>
• docetaxel	100 mg /m <sup>2</sup> ou 60-100 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 1 heure (ou de 24 heures)	i.v	J <sub>1</sub>

Ce cycle est répété tous les 21 jours pour une cure de 2 cycles ou jusqu'à apparition d'une progression de la maladie.

10

- dans les protocoles d'intensification de dose, associant une transplantation de cellules médullaires autologues et de cellules-souches du sang périphérique, en consolidation du traitement de première intention, par exemple :

- protocole CPB (W.P. Peters et al., J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 132 – 1143), dans lequel la perfusion i.v. de cellules-souches a lieu les jours J<sub>-1</sub>, J<sub>0</sub> et J<sub>1</sub> :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>-6</sub> à J <sub>-1</sub>
• cyclophosphamide	1875 mg /m <sup>2</sup> en perfusion de 1 heure	i.v	J <sub>-6</sub> à J <sub>-4</sub>
• cisplatine	55 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion continue de 24 heures	i.v.	J <sub>-6</sub> à J <sub>-4</sub>
• carmustine (BCNU)	600 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 2 heures	i.v.	J <sub>-3</sub>

15

- protocole CTCb (K. Antman et al., J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 102 –

110), dans lequel la perfusion i.v. de cellules-souches a lieu le jour  $J_0$ :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>-7</sub> à J <sub>-1</sub>
• cyclophosphamide	1500 mg /m <sup>2</sup> en perfusion continue de 24 heures (4 doses)	i.v	J <sub>-7</sub> à J <sub>-3</sub>
• thiotepa	125 mg/m <sup>2</sup> en perfusion continue de 24 heures(4 doses)	i.v.	J <sub>-7</sub> à J <sub>-3</sub>
• carboplatine	200 mg/m <sup>2</sup> en perfusion continue de 24 heures(4 doses)	i.v.	J <sub>-7</sub> à J <sub>-3</sub>

5

- protocole CTM (L.E. Damon et al., J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 560–571  
et I.C. Henderson et al., J. Cellular Biochem. 1994 (Suppl 18B) : 95) dans  
lequel la perfusion i.v. de cellules-souches hématopoïétiques a lieu le jour  $J_0$   
:

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>-6</sub> à J <sub>-1</sub>
• cyclophosphamide	1500 mg /m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 1 heure	i.v	J <sub>-6</sub> à J <sub>-3</sub>
• thiotepa	150 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 2 heures	i.v.	J <sub>-6</sub> à J <sub>-3</sub>
• mitoxantrone	10 - 15 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>-6</sub> à J <sub>-3</sub>

### 3°/ Cancers gynécologiques

#### 3.1 Cancer de l'ovaire :

- pour le traitement des carcinomes ovariens, en particulier métastatiques :

*i) protocole PAC* (G. A. Omura et al. J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 457 – 465) : les perfusions de 4-quinolones sont administrées selon le schéma suivant :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• cisplatine	50 mg /m <sup>2</sup> (ou 40 –90 mg/m <sup>2</sup> ) perfusion de 1 à 2 heures	i.v.	J <sub>1</sub>
• doxorubicine	50 mg/m <sup>2</sup> bolus (ou 30 à 50 mg/m <sup>2</sup> )	i.v.	J <sub>1</sub>
• cyclophosphamide	1000 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 1 à 2 heures (ou 200 à 600 mg/m <sup>2</sup> )	i.v.	J <sub>1</sub>

ce cycle est répété tous les 21 à 28 jours et la cure comporte 8 cycles.

*ii) protocole altretamine*, d'après A. Marietta et al. (Gynecol. Oncol. 1990 ; 36: 93 –96) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub>
• altretamine	200 mg /m <sup>2</sup> /jour divisés en 4 doses	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>15</sub>

la cure comportant deux cycles, espacés de 28 jours.

**ii) protocole paclitaxel** : les 4-quinolones peuvent être ajoutées au protocole de paclitaxel tel qu'il a été décrit par W.P. Mc Guire et al. (Ann. Intern. Med. 1989 ; 111 : 273 – 279) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>
• paclitaxel	135 mg /m <sup>2</sup> perfusion de 3 heures ou de 24 heures	i.v.	J <sub>1</sub>

5 la cure comportant deux de ces cycles, espacés de 28 jours (avec évaluation à l'issue).

- pour le traitement des carcinomes ovariens métastatiques et réfractaires, les 4-quinolones peuvent être ajoutés au protocole de seconde intention, à base de topotécan :

10

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• topotecan	1,5 mg /m <sup>2</sup> /jour perfusion de 0,5 heure	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

la cure comportant deux cycles, espacés de 21 jours (avec évaluation à l'issue)

d'après A.P. Kudelka et al. (J. Clin. Oncol. 1996 ; 14 : 1552 – 1557).

### 3.2 Tumeurs trophoblastiques :

15

- chez les patientes à faible risque, les 4-quinolones pourront être associées au protocole décrit par H. Takamizawa et al. (Semin. Surg. Oncol. 1987 ; 3 : 36 – 44) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• methotrexate (MTX)	20 mg /jour	i.m.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• dactinomycine (DACT)	0,5 mg /jour en bolus	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

(protocole MTX-DATC).

### 3.3 Cancers de l'utérus :

- les 4-quinolones peuvent également être associées au protocole CAV (ou VAC) selon le schéma ci-après :

5

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>
• cyclophosphamide	750 – 1200 mg/m <sup>2</sup> en perfusion	i.v.	J <sub>1</sub>
• doxorubicine	45 – 50 mg/m <sup>2</sup> en perfusion	i.v.	J <sub>1</sub>
• vincristine	1,4 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub>

la cure comportant la répétition de ce cycle tous les 21 jours.

- dans le protocole FAP :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

	perfusion de 1 h à 3h		
• fluorouracile (5-FU)	600 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub>
• doxorubicine	30 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub>
• cisplatine	75 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub>

la cure comportant la répétition de ce cycle tous les 21 ou 28 jours.

#### 4°/ Cancers du testicule

- les 4-quinolones peuvent également être associées aux protocoles du cancer des testicules :

5

Protocole BEP :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• bléomycine	30 mg/m <sup>2</sup> en perfusion	i.v.	J <sub>1</sub>
• étoposide	100 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• cisplatine	20 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

la cure comportant 3 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

#### 5°/ Cancers de la vessie

- les 4-quinolones peuvent être associées au protocole CISCA2 (aussi appelé PAC) :

10

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• cisplatine	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub>



• cyclophosphamide	600 mg/m <sup>2</sup> en perfusion	i.v.	J <sub>1</sub>
• doxorubicine	75 mg/m <sup>2</sup> en perfusion	i.v.	J <sub>1</sub>

le cycle étant à répéter toutes les 3 semaines.

- dans le protocole MVAC (d'après CN Sternberg et I., J. Urol. 1988 ; 139 : 461 – 469) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub> J <sub>15</sub> – J <sub>18</sub> J <sub>22</sub> – J <sub>25</sub>
• méthotrexate	30 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub>
• vinblastine	3 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>2</sub> ou J <sub>2</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub>
• doxorubicine	30 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>2</sub>
• cisplatine	70-100 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 1 h	i.v.	J <sub>1</sub> ou J <sub>2</sub>

ce cycle étant répété toutes les 4 à 5 semaines, au minimum pour 2 cycles.

5

## 6°/ Carcinomes naso-pharyngés / Cancers de la tête et du cou

- Les 4-quinolones peuvent être valablement associées aux protocoles de polychimiothérapie utilisés dans le traitement de ces cancers :

10

### 6.1 Cancers naso-pharyngés :

- protocole ABVD :

	Dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub> J <sub>8</sub> – J <sub>10</sub>

	perfusion de 1 h à 3h		OU J <sub>15</sub> – J <sub>17</sub>
• doxorubicine	30 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>8</sub> ou J <sub>15</sub>
• bléomycine	10 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>8</sub> ou J <sub>15</sub>
• vinblastine	6 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>8</sub> ou J <sub>15</sub>
• dacarbazine	200 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> et J <sub>8</sub> ou J <sub>15</sub>

la cure comportant 1 à 6 cycles répétés à raison de 1 cycle toutes les 4 semaines.

## 6.2 Cancers de la tête et du cou avec métastases :

- dans le protocole Pt-FU (ex : pour les cancers du pharynx) : d'après le DVAL Study Group (New Engl. J. M. 1991 ; 324 : 1685 – 1690) :

5

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• cisplatine	100 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>1</sub>
• fluorouracile (5-FU)	1000 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion continue	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

la cure comportant deux cycles, à raison de 1 cycle toutes les 3 semaines.

**7°/ Sarcomes des tissus mous**

- Les 4-quinolones peuvent être introduites dans un protocole tel que le protocole CYVADIC :
- d'après H.M. Pinedo et al. (Cancer 1984 ; 53 : 1825) :

5

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> J <sub>8</sub> – J <sub>10</sub> J <sub>15</sub> – J <sub>17</sub>
• cyclophosphamide (Cy)	500 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>2</sub>
• vincristine (V)	1,5 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub>
• doxorubicine (A)	50 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>2</sub>
• dacarbazine (DIC)	250 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 15 minutes	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

la cure comportant la répétition de ce cycle toutes les 4 semaines, d'abord pour 2 cycles.

**8°/ Cancer de la prostate hormono-refractaire, avec métastases**

10

- dans le protocole VBL-estramustine, d'après G.R. Hudis et al. (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 1754 : 1761) :

	Dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>10</sub> J <sub>15</sub> – J <sub>17</sub> , J <sub>22</sub> – J <sub>24</sub> J <sub>29</sub> – J <sub>31</sub> , J <sub>36</sub> – J <sub>38</sub>
• vinblastine	4 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub> , J <sub>29</sub> , J <sub>36</sub>
• estramustine	200 mg/m <sup>2</sup> tid (600 mg/m <sup>2</sup> /jour)	orale	chaque jour pendant 6 semaines

un cycle de traitement durant 6 semaines et étant suivi de 2 semaines d'intervalle libre.

### 9°/ Cancers des cellules germinales

5

i) pour les tumeurs de pronostic favorable :

- protocole Pt-E, d'après G.J. Bosl et al. (J. Clin. Oncol. 1988 ; 6 : 1231 – 1238)

	Dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• cisplatine (Pt)	20 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 20 à 60 minutes	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• étoposide (E)	100 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

la cure comportant 4 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 ou 28 jours.

ii) pour les tumeurs avec métastases :

10

- protocole PEB, d'après S.D. Williams et al. (N. Eng. J. Med. 1987 ; 316 : 1435–1440) :

	Dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour		J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

	<u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>9</sub> –J <sub>11</sub> J <sub>16</sub> –J <sub>18</sub>
• cisplatine (P)	20 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 20 à 60 minutes	i.v.	J <sub>1</sub> –J <sub>5</sub>
• étoposide (E)	100 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>2</sub> , J <sub>9</sub> , J <sub>16</sub>
• bléomycine (B)	30U (ou mg)/jour bolus	i.v.	J <sub>1</sub> –J <sub>5</sub>

la cure comportant 4 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

### 10°/ Cancers du rein

- 5 - **carcinome rénal métastatique** : les 4-quinolones peuvent être introduites dans le protocole décrit par M. J. Wilkinson et al. (Cancer 1993 ; 71 : 3601–3604) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> –J <sub>5</sub> J <sub>8</sub> –J <sub>15</sub>
• floxuridine	0,075 mg/kg/jour perfusion continue	i.v.	J <sub>1</sub> –J <sub>14</sub>

la cure comportant deux cycles espacés de 28 jours.

- 10 - **néphroblastome** : les 4-quinolones peuvent être introduites dans le protocole DAVE :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> –J <sub>3</sub> J <sub>8</sub> –J <sub>10</sub>

• dactinomycine	0,6 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub>
• doxorubicine	30 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub>
• cyclophosphamide	200 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub>

à raison d'un cycle toutes les 3 à 4 semaines.

## 11°/ Cancers du tube digestif

### 11.1 Cancers de l'oesophage :

- 5      - les 4-quinolones peuvent être introduites dans le protocole FAP selon :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub> J <sub>8</sub> – J <sub>10</sub>
• 5-fluorouracile (5-FU)	600 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub>
• doxorubicine	30 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub>
• cisplatine	75 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub>

ce cycle étant répété toutes les 3 à 4 semaines.

### 11.2 Cancers de l'estomac

- dans les carcinomes gastriques avancés et/ou avec métastases :
- protocole EAP (d'après P. Preusser et al. , J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 1310) :

10

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>10</sub>
• étoposide	120 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>3</sub> , J <sub>4</sub> , J <sub>5</sub> ou J <sub>4</sub> – J <sub>6</sub>

• doxorubicine	20 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>7</sub>
• cisplatine	40 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>2</sub> , J <sub>8</sub>

à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

- protocole FAMtx : d'après J.A. Wils et al. (J. Clin. Oncol. 1991 ; 89 : 827):

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>
• fluorouracile (5-FU) (F)	1500 mg/m <sup>2</sup> bolus 1 heure près le méthotrexate	i.v.	J <sub>1</sub>
• doxorubicine (A)	30 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>15</sub>
• méthotrexate (Mtx)	1500 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 30 minutes	i.v.	J <sub>1</sub>

5

la cure comportant d'abord deux cycles, espacés de 28 jours.

- chez certains malades, ce protocole ou sa variante (l'épirubicine remplaçant la doxorubicine) pourront être utilisés selon le schéma suivant :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>
• fluorouracile (5-FU)	1500 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub>
• doxorubicine (A) ou • épirubicine (A)	30 mg/m <sup>2</sup> bolus 60 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v. i.v.	J <sub>1</sub> = FAMTx J <sub>1</sub> = FEMTx
• méthotrexate (à perfuser avant le 5-FU)	1500 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub>
• leucovorine	15 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>2</sub> – J <sub>4</sub>

### 12°/ Cancers colo-rectaux

- 5      - les 4-quinolones peuvent être introduites dans le protocole de traitement adjuvant FU-Levamisole du cancer colo-rectal (d'après C.G. Moertel et al. , N. Eng. J. Med. 1990 ; 322 : 352) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> J <sub>29</sub> – J <sub>31</sub>
• 5-fluorouracile	450 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• 5-fluorouracile	450 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>29</sub>
• lévamisole	50 mg tid	orale	3 jours/semaine une semaine sur deux

le traitement en bolus par le 5-FU étant répété chaque semaine après la phase d'induction J<sub>1</sub> – J<sub>5</sub>, pendant 52 semaines ; celui par une 4-quinolone étant répété sur le même rythme, le jour du bolus de 5-FU puis les 2 jours



suyvants.

- pour le traitement du cancer colo-rectal, refractaire au traitement par 5-fluorouracile (5-FU) et avec métastases :

5

- d'après M.L. Rothenberg et al. (J. Clin. Oncol. 1996 ; 14 : 1128-1135) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub> , J <sub>8</sub> –J <sub>10</sub> , J <sub>15</sub> –J <sub>17</sub> , J <sub>22</sub> –J <sub>24</sub>
• irinotecan	125 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub>

la cure comportant deux cycles, espacés de 42 jours.

### 13°/ Sarcomes de Kaposi

10

- les 4-quinolones peuvent être associées aux deux protocoles utilisant des antracyclines formulées en liposomes :

i) protocole décrit par P.S. Gill et al. (J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 996-1003) et C.A. Presant et al. (Lancet 1993 ; 341 : 1242-1243) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub> et J <sub>15</sub> – J <sub>17</sub>
• daunorubicine liposomale	20 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>15</sub>

15

la cure comportant deux cycles répétés à 28 jours d'intervalle avant d'évaluer les effets.

ii) protocole de M. Harrison et al. (J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 914-920) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>
• doxorubicine liposomale	20 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 30 minutes	i.v.	J <sub>1</sub>

la cure comportant deux cycles répétés à 28 jours d'intervalle avant d'évaluer les effets.

#### 14°/ Mélanomes métastatiques

- 5
- les 4-quinolones peuvent également être incorporées aux protocoles combinés de traitement des mélanomes malins métastatiques :
  - protocole DTIC/TAM : d'après G. Cocconi et al. (N. Eng. J. Med. 1992 ; 327 : 516), la cure comprenant la répétition de 4 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 jours, selon le schéma ci-après :

10

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• dacarbazine (DTIC)	250 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion [15 à 30 min. si cathéter central] ou [30 min. si perfusion périphérique dans 250 ml ]	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• tamoxifen (TAM)	20 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

la cure comportant 4 cycles à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

15

#### 15°/ Carcinome neuroendocrine

- les 4-quinolones peuvent être associées au protocole décrit par C.G. Moertel

et al. (Cancer 1991 ; 68 : 227) :

- protocole Pt-E :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>
• étoposide	130 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>
• cisplatine	45 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>2</sub> , J <sub>3</sub>

la cure comportant deux cycles répétés tous les 28 jours.

5

#### 16°/ Cancer du pancréas

- adéno-carcinome pancréatique de stade avancé : les 4-quinolones peuvent être associées au traitement par gemcitabine, selon le protocole de M. Moore et al. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1995 ; 14 : 473) :

10

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>10</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub> , J <sub>29</sub> , J <sub>36</sub> , J <sub>43</sub> , J <sub>57</sub>
• gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 0,5 heure	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub> , J <sub>29</sub> , J <sub>36</sub> , J <sub>43</sub> , puis J <sub>57</sub> puis une fois/semaine pendant 3 semaines puis 1 semaine repos et évaluation.

#### B. Onco-hématologie

15

##### 1°/ Leucémies aiguës de l'adulte

### 1.1. Leucémie lymphoblastique aigue :

#### 1.1.1. Protocole de Linker

5

Les 4-quinolones peuvent être ajoutées aux protocoles de Linker – Chimiothérapie d'induction et chimiothérapie de consolidation . (voir C.A. Linker et al. Blood 1987 ; 69 : 1242-1248 et C.A. Linker et al. Blood 1991 ; 78 : 2814-2822) selon les schémas suivants :

#### i) chimiothérapie d'induction :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub> , J <sub>15</sub> – J <sub>19</sub>
• daunorubicine	50 mg/m <sup>2</sup> bolus toutes les 24 heures (30 mg/m <sup>2</sup> chez les patients de + de 50 ans)	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>2</sub> , J <sub>3</sub>
• vincristine	2 mg bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub>
• prednisone	60 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>28</sub>
• L-asparaginase	6000 U/m <sup>2</sup>	i.m.	J <sub>17</sub> – J <sub>28</sub>

10

#### ii) chimiothérapie de consolidation (régime A) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub>
• daunorubicine	50 mg/m <sup>2</sup> bolus toutes les 24 heures	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>2</sub>
• vincristine	2 mg bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub>
• prednisone	60 mg/m <sup>2</sup> /jour divisés en 3 doses	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>14</sub>
• L-asparaginase	12000 U/m <sup>2</sup>	i.m.	J <sub>2</sub> , J <sub>4</sub> , J <sub>7</sub> , J <sub>9</sub> et J <sub>14</sub>

la cure de consolidation A comprend 4 cycles consécutifs tels que celui décrit ci-dessus = Cycles 1, 3, 5 et 7.

*iii)* chimiothérapie de consolidation (régimes B et C) :

- 5 Les régimes décrits ci-dessous correspondent aux cycles de consolidation 2, 4, 6 et 8 (régime B) et 9 (régime C), décrits par C.A. Linker et al. :

régime B :	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub>
• Ara-C	300 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 2 heures	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>4</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>11</sub>
• téniposide	165 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 2 heures (4 cycles)	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>4</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>11</sub>

régime C :	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• méthotrexate	690 mg/m <sup>2</sup> perfusion continue de 42 heures	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>2</sub>
• leucovorin	15 mg/m <sup>2</sup> toutes les 6 heures	orale	J <sub>2</sub> – J <sub>5</sub>

### 1.1.2. Protocole de Hoelzer

5

Les produits revendus pourront être ajoutés aux cytotoxiques de ce protocole de polychimiothérapie (D. Hoelzer et al., Blood 1984 ; 64 : 38-47, D. Hoelzer et al. , Blood 1988 ; 71 : 123-131) selon le schéma suivant :

#### i) chimiothérapie d'induction / Phase 1 :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub> , J <sub>15</sub> – J <sub>19</sub>
• daunorubicine	25 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub>
• vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> (maximum 2 mg)	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub>
• prednisone	60 mg/m <sup>2</sup>	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>28</sub>
• L-asparaginase	5000 U/m <sup>2</sup> (maximum 2 mg)	i.m.	J <sub>1</sub> – J <sub>14</sub>

*ii) chimiothérapie d'induction / Phase 2 :*

La phase 2 de l'induction pourra être réalisée comme suit :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>29</sub> – J <sub>33</sub> , J <sub>36</sub> – J <sub>40</sub> , J <sub>43</sub> – J <sub>47</sub>
• cyclophosphamide	650 mg/m <sup>2</sup> (maximum 1000 mg)	i.v.	J <sub>29</sub> , J <sub>43</sub> , J <sub>57</sub>
• cytarabine	75 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>31</sub> – J <sub>34</sub> , J <sub>38</sub> – J <sub>41</sub> , J <sub>45</sub> – J <sub>48</sub> , J <sub>52</sub> – J <sub>55</sub>
• mercaptopurine	60 mg/m <sup>2</sup>	orale	J <sub>29</sub> – J <sub>57</sub>
• methotrexate	10 mg/m <sup>2</sup> /jour (maximum 15 mg)	i.v.	J <sub>31</sub> , J <sub>38</sub> , J <sub>45</sub> , J <sub>52</sub>

5

*iii) chimiothérapie de ré-induction / Phase 1 :*

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub> , J <sub>15</sub> – J <sub>19</sub> , J <sub>22</sub> – J <sub>26</sub>
• doxorubicine	25 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub>
• dexaméthasone	10 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>28</sub>
• vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> /jour (maximum 2 mg)	orale	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> et J <sub>22</sub>

10

*iv) chimiothérapie de ré-induction / Phase 2 :*

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>31</sub> – J <sub>35</sub> , J <sub>38</sub> – J <sub>42</sub>
• cyclophosphamide	650 mg/m <sup>2</sup> (maximum : 1000 mg)	i.v.	J <sub>29</sub>
• cytarabine	75 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>31</sub> – J <sub>34</sub> , J <sub>38</sub> – J <sub>41</sub>
• thioguanine	60 mg/m <sup>2</sup>	orale	J <sub>29</sub> – J <sub>42</sub>

## 1.2. Leucémies myéloïdes aiguës :

### 1.2.1. Traitement de l'adulte de tout âge

Les 4-quinolones peuvent être ajoutées, selon le schéma ci-dessous, au traitement incorporant la dose standard de cytarabine antérieurement décrit par R.O. Dilleman et al. (Blood, 1991 ; 78 : 2520-2526), Z.A. Arlin et al. (Leukemia 1990 ; 4 : 177-183) et P.H. Wiernik et al. (Blood 1992 ; 79 : 313-319) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>12</sub>
• cytarabine	100-200 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion continue	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>7</sub>
• daunorubicine	45 mg/m <sup>2</sup> /jour en bolus (30 mg/m <sup>2</sup> /jour si âge ≥ 60 ans)	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub> , ou J <sub>8</sub> – J <sub>10</sub>
ou • mitoxantrone	12 mg/m <sup>2</sup> en bolus quotidien	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>
ou • idarubicine	13 mg/m <sup>2</sup> en bolus quotidien	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>



## 1.2.2. Traitement de l'adulte d'âge inférieur à 60 ans

## i) chimiothérapie d'induction :

Ce cycle d'induction incorpore l'administration de cytarabine à forte dose selon le schéma suivant :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>10</sub>
• Ara-C (cytarabine)	2000 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 2 heures, toutes les 12 heures	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>6</sub>
• daunorubicine	60 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion continue de 24 heures	i.v.	J <sub>4</sub> – J <sub>6</sub>
ou • cytarabine	3000 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 1 heure, toutes les 12 heures	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>6</sub>
• daunorubicine	45 mg/m <sup>2</sup> bolus toutes les 24 heures	i.v.	J <sub>7</sub> – J <sub>9</sub>

(afin de réduire le risque de toxicité S.N.C., en cas d'insuffisance rénale, ajuster la posologie de cytarabine à la clairance de la créatinine)

d'après L.E. Damon et al. (Leukemia 1994 ; 8 : 535-541), G.L. Phillips et al. (Blood 1991 ; 77 : 1429-1435) et G. Smith et al. (J. Clin. Oncol. 1997 ; 15 : 833-839).

## ii) chimiothérapie de consolidation :

Le cycle, décrit ci-après, sera répété 8 fois, à raison de 1 cycle toutes les 4 à 6 semaines (d'après R.J. Mayer et al., N. Engl J. Med. 1994 ; 331 : 896-903):

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

	perfusion de 1 h à 3h		
• cytarabine	3000 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 3 heures toutes les 12 heures (4 cycles)	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>3</sub> , J <sub>5</sub>
puis • cytarabine	100 mg/m <sup>2</sup> /jour toutes les 12 heures	s.c.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• daunorubicine	45 mg/m <sup>2</sup> bolus (4 cycles)	i.v.	J <sub>1</sub>

*iii*) chimiothérapie de consolidation (avec forte dose de cytarabine) :

Le cycle, décrit ci-après, devra être répété 2 fois et est adapté d'après G.L. Phillips et al. (Blood 1991 ; 77 : 1429-1435) ; S.N. Wolff et al. (J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 1260 –1267) ; R.J. Mayer et al. (N. Engl J. Med. 1994 ; 331 : 896-903) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>10</sub>
• cytarabine	3000 mg/m <sup>2</sup> 1 heure toutes les 12 heures	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>6</sub>
• daunorubicine	30-45 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus 1 fois/jour	i.v.	J <sub>7</sub> – J <sub>9</sub>

1.2.3. Traitement de l'adulte d'âge égal ou supérieur à 60 ans

Les substances revendiquées pourront être ajoutées aux protocoles de chimiothérapies de consolidation ci-après :

i) selon R.O. Dilmann et al. (Blood 1991 ; 78 ; 2520-2526), Z.A. Arlin et al. (Leukemia 1990 ; 4 : 177-183), P.H. Wiernik et al. (1992 ; 79 : 313-319) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>6</sub>
• cytarabine (Ara-C)	100-200 mg/m <sup>2</sup> perfusion continue de 24 heures	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• daunorubicine	30-45 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>2</sub>
ou • mitoxantrone	12 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>2</sub>
ou • idarubicine	13 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>2</sub>

5

ii) selon R.J. Mayer et al. (N. Engl. J. Med. 194 ; 331 : 896-903) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>6</sub>
• cytarabine	100 mg/m <sup>2</sup> perfusion continue de 24 heures (4 cycles)	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
puis • cytarabine	100 mg/m <sup>2</sup> toutes les 12 heures	s.c.	J <sub>1</sub> , J <sub>5</sub>
• daunorubicine	45 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus (4 cycles)	i.v.	J <sub>1</sub>

iii) selon C.A. Linker et al. (Blood 1993 ; 81 : 311-318), N. Chao et al. (Blood 1993 ; 81 : 319-323) et A.M. Yeager et al. (N. Eng. J. Med. 1986 ; 315 : 145-147) :

10

Ce protocole comprend une transplantation de moëlle osseuse autologue (pratiquée le jour J<sub>0</sub>) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J. <sub>7</sub> – J. <sub>2</sub>
• busulfan	1 mg/kg qid (au total 16 doses)	orale	J. <sub>7</sub> à J. <sub>4</sub>
• étoposide	60 mg/kg/jour perfusion de 10 heures	i.v.	J. <sub>3</sub>

ou

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J. <sub>9</sub> – J. <sub>1</sub>
• busulfan	1 mg/kg qid	orale	J. <sub>9</sub> à J. <sub>6</sub>
• cyclophosphamide	50 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J. <sub>5</sub> à J. <sub>2</sub>

iv) en cas de transplantation de moëlle osseuse allogène HLA-compatible selon:

P.J. Tutscha et al. Blood 1987 ; 70 : 1382-1388,

5

F.R. Applebaum et al., Ann. Int. Med. 1984 ; 101 : 581-588 :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J. <sub>7</sub> – J. <sub>1</sub>
• busulfan	1 mg/kg qid (au total 16 doses)	orale	J. <sub>7</sub> à J. <sub>4</sub>
• cyclophosphamide	60 mg/kg/jour perfusion de 1 heure	i.v.	J. <sub>3</sub> à J. <sub>2</sub>

**2°/ Leucémies chroniques de l'adulte****2.1 Leucémie myéloïde chronique**

En phase myéloblastique, les 4-quinolones peuvent être ajoutées au traitement HU-Mith, décrit par C.A. Koller et al. (N. Engl. J. med. 1986 ; 315 : 1433-1438) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub> J <sub>15</sub> – J <sub>19</sub> J <sub>22</sub> – J <sub>26</sub>
• hydroxyurée	500 mg/jour	orale	tous les jours
• mithramycine	25µg/kg/jour perfusion de 2-4 heures	i.v.	quotidien pendant 3 semaines puis 3 fois/semaine

5

## 2.2 Leucémie lymphocytaire chronique

### 2.2.1 Protocole FCG-CLL

10

Les 4-quinolones peuvent être ajoutées aux combinaisons "chlorambucil pulsé" telles que décrites par E. Kimby et al. (Leuk. Lymphoma 1991 ; 5 (Suppl.) 93-96) et par le FCGCLL (Blood 1990 ; 75 : 1422-1425) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub> , J <sub>15</sub> – J <sub>22</sub>
• chlorambucil	0,1 mg/kg/jour	orale	1 fois/jour
<u>ou</u> • chlorambucil	0,4 mg/kg/jour tous les 14 jours	orale	J <sub>1</sub>
<u>et</u> • prednisone	75 mg/jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>

### 2.2.2 Protocole fludarabine-CdA

15

d'après H.G. Chun et al. (J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 175-188), M.J. Keating et

al. (Blood 1989 ; 74 : 19-25 / J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 44-49) et A. Saven et al. (J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 570-574) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>8</sub> (1 fois/mois pour 6 à 12 cycles)
• fludarabine	25-30 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 30 minutes [toutes les 4 semaines pour 6 à 12 cycles]	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
ou • cladibrine	0,09 mg/kg/jour en perfusion continue [1 cycle tous les 28 à 35 jours pour 1 à 9 cycles (médiane : 4 cycles)]	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>7</sub>

### 5 3°/ Maladies lymphoprolifératives

#### 3.1 Maladie de Hodgkin

Les 4-quinolones peuvent être incorporées aux protocoles de polychimiothérapie utilisés classiquement pour le traitement du lymphome de Hodgkin :

##### 3.1.1 Protocole AVDB

d'après G. Bonnadonna et al. (Cancer Clin. Trials 1979 ; 2 : 217-226) et G.P. Canellos et al. (N. Engl. J. Med. 1993 ; 327 : 1478-1484) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub> , J <sub>15</sub> – J <sub>18</sub>
• doxorubicine (A)	25 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>15</sub>
• bléomycine (B)	10 U/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>15</sub>
• vinblastine (V)	6 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>15</sub>
• dacarbazine (D)	375 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>15</sub>

la cure comportant 6 à 8 cycles, à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

### 3.1.2 Protocole MOPP/ABVD

5 d'après G. Bonnadonna et al. (Ann. Intern. Med. 1986 ; 104 : 739-746) et G. P. Canellos et al. (N. Engl. J. Med. 1993 ; 327 : 1478-1484) :

Le protocole MOPP doit être alterné avec le protocole ABVD (cf. § 3.1.1) tous les 28 jours et la cure comporte 6 cycles :

Protocole MOPP :	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>11</sub> et J <sub>14</sub> – J <sub>17</sub>
• mechlorethamine (M)	6 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub>
• vincristine (O)	1,4 mg/m <sup>2</sup> bolus (pas de maximum)	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub>
• procarbazine (P)	100 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>14</sub>
prednisone (P)	40 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>14</sub>

## 3.1.3 Protocole Stanford V

d'après N.L. Bartlett et al. (J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 1080-1088) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub> J <sub>15</sub> – J <sub>19</sub> J <sub>22</sub> – J <sub>26</sub>
• doxorubicine	25 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>15</sub>
• vinblastine	6 mg/m <sup>2</sup> bolus (4mg/m <sup>2</sup> au cours du cycle 3 si âge ≥ 50 ans)	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>15</sub>
• mechlorethamine (M)	6 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• vincristine	1,4 mg/m <sup>2</sup> bolus (dose max : 2 mg) [1 mg/m <sup>2</sup> au cours du cycle 3 si âge ≥ 50 ans)	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>22</sub>
• bléomycine	5 U/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>8</sub> , J <sub>22</sub>
• étoposide	60 mg/m <sup>2</sup>	orale	J <sub>15</sub> , J <sub>16</sub>
• prednisone	40 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	1/fois semaine (semaines 1-9)

la cure comportant 3 cycles à raison de 1 cycle tous les 28 jours.



## 3.1.4 Protocole EVA

d'après G.P. Canellos et al. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1991 ; 10 : 273) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• étoposide (E)	100 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 2 heures	orale	J <sub>1</sub> , J <sub>2</sub> , J <sub>3</sub>
• vinblastine (V)	6 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• doxorubicine (A)	50 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>

la cure comportant 6 cycles, à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

5

## 3.1.5 Protocole B-CAVe

d'après W.G. Harker et al. (Ann. Intern. Med. 1984 ; 101 : 440-446) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>
• bléomycine (B)	5 U/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• lomustine (CCNU)	100 mg/m <sup>2</sup>	orale	J <sub>1</sub>
• doxorubicine (A)	60 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• vinblastine (Ve)	5 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>

la cure comportant 8 cycles, à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

### 3.2. Lymphomes non hodgkiniens.

#### 3.2.1. de bas grade de malignité

##### i)- protocole CVP

5

- d'après C.M. Bagley et al. (Ann. Intern. Med. 1972 ; 76 : 227 – 234) et C.S. Portlock et al. (Blood 1976 ; 47 : 747 – 756)

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• cyclophosphamide (c)	300-400 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> , J <sub>5</sub>
• vincristine (V)	1.4 mg/ m <sup>2</sup> bolus (max : 2 mg)	i.v.	J <sub>1</sub>
• prednisone (P)	100 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

Ce cycle est répété tous les 21 jours jusqu'à réponse maximale

10

##### ii)- protocole I-COPA

- d'après RV Smalley et al. (N. Eng. J. Med. 1992 ; 327 : 1336 – 1341)

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• cyclophosphamide (C)	600 mg/m <sup>2</sup> jour	i.v.	J <sub>1</sub>
• vincristine (O)	1.2 mg/m <sup>2</sup> bolus (max : 2 mg)	i.v.	J <sub>1</sub>
• prednisone (P)	100 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• doxorubicine (A)	50 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• interféron-alpha (I)	6 MU/m <sup>2</sup>	i.m.	J <sub>22</sub> – J <sub>28</sub>

La cure comprend 8 à 10 cycles, à raison d'un cycle tous les 28 jours.

### iii)- protocole fludarabine-CdA

5

- d'après P. Solol-Celigny et al. (Blood 1994 ; 84 (Supp. 1) : 383a), H. Hoeschster et al. ; (Blood 1994 ; 84 (Suppl. 1) : 564a et A.C. Kay (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 371 – 377)

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>7</sub>
• fludarabine	25 mg/m <sup>2</sup> jour perfusion de 0.5 heure	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
<u>ou</u> • fludarabine	20 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
<u>et</u> cyclophosphamide	600 - 1000 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub>
<u>ou</u> cladribine	0.1 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 24 heures	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>7</sub>

Pour la fludaribine, chaque cycle est répété tous les 28 jours ; pour la cladribine, chaque cycle est répété tous les 35 jours.

### 5 3.2.2. de grade de malignité intermédiaire

#### i)- protocole CHOP ou CNOP

- d'après EM McKelvey et al. (Cancer 1976 ; 38 : 1484 – 1493), J.O Armitage et al. (J. Clin. Oncol. 1984 ; 2 : 898 – 902) , S. Paulovsky et al. (Ann. Oncol. 1992 ; 3 : 205 – 209)

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• cyclophosphamide (C)	750 mg/m <sup>2</sup> jour	i.v.	J <sub>1</sub>
• doxorubicine (H)	50 mg/ m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• vincristine (O)	1.4 mg/ m <sup>2</sup> bolus (max : 2 mg)	i.v.	J <sub>1</sub>
• prednisone (P)	100 mg/m <sup>2</sup> /jour (en 1 dose/jour)	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

10 pour le protocole CHOP

La mitoxantrone (N) peut être utilisée pour remplacer (protocole CNOP) la doxorubicine chez les patients de plus de 60 ans (dose : 12 mg/m<sup>2</sup> en bolus i.v. au jour J1 de chaque cycle).

15 La cure par le protocole CHOP ou CNOP comprend 6 à 8 cycles à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

**ii)- protocole MACOP-B**

- d'après P. Klimo et al. (Ann. Intern. Med. 1985 ; 102 : 596 – 602) et I.A. Cooper et al. (J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 769 – 778)

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub> J <sub>15</sub> – J <sub>22</sub> , J <sub>29</sub> – J <sub>33</sub> J <sub>43</sub> – J <sub>47</sub> , J <sub>57</sub> – J <sub>61</sub> J <sub>71</sub> – J <sub>75</sub>
• methotrexate (M)	100 mg/m <sup>2</sup> bolus puis 300 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 4 heures	i.v.	J <sub>8</sub> , J <sub>36</sub> , J <sub>64</sub>
• leucovorin	15 mg qid	orale	J <sub>9</sub> , J <sub>37</sub> , J <sub>65</sub>
• doxorubicine (A)	50 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>29</sub> , J <sub>43</sub> J <sub>57</sub> , J <sub>71</sub>
• cyclophosphamide (c)	350 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>5</sub> , J <sub>29</sub> J <sub>43</sub> , J <sub>57</sub> , J <sub>71</sub>
• vincristine (O)	1.4 mg/ m <sup>2</sup> bolus (max : 2 mg)	i.v.	J <sub>8</sub> , J <sub>22</sub> , J <sub>36</sub> J <sub>50</sub> , J <sub>64</sub> , J <sub>78</sub>
• prednisone (P)	75 mg/jour	orale	Chaque jour pendant 12 semaines
• bléomycine (B)	10 U/ m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>22</sub> , J <sub>50</sub> , J <sub>78</sub>

5

Ce protocole de traitement s'étale sur 12 semaines et correspond à 1 cycle.

**iii)- protocole VACOP-B**

- d'après J.M. Connors et al. (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1990 ; 9 :254) :

10

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub> J <sub>15</sub> – J <sub>22</sub> , J <sub>29</sub> – J <sub>34</sub> J <sub>43</sub> – J <sub>47</sub> , J <sub>57</sub> – J <sub>61</sub> J <sub>71</sub> – J <sub>75</sub>
• etoposide (V)	50 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	J <sub>15</sub> , J <sub>43</sub> J <sub>71</sub>
• etoposide	100 mg/m <sup>2</sup>	orale	J <sub>16</sub> , J <sub>17</sub> , J <sub>44</sub> , J <sub>45</sub> J <sub>72</sub> , J <sub>73</sub>
• doxorubicine (A)	50 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v	J <sub>1</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>29</sub> , J <sub>43</sub> J <sub>57</sub> , J <sub>71</sub>
• cyclophosphamide (c)	350 mg/m <sup>2</sup> jour bolus	i.v	J <sub>8</sub> , J <sub>22</sub> , J <sub>36</sub> J <sub>50</sub> , J <sub>64</sub> , J <sub>78</sub>
• vincristine (O)	1.2 mg/ m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>8</sub> , J <sub>22</sub> , J <sub>36</sub> J <sub>50</sub> , J <sub>64</sub> , J <sub>78</sub>
• prednisone (P)	45 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	1/jour pendant 1 semaine, puis 4/jour les 11 semaines suivantes

Chaque cycle durant 12 semaines.

#### iv)- protocole m-BACOD / M-BACOD

5

- d'après M.A. Shipp et al. (Ann. Int. Med. 1986 ; 140 : 757 – 765) et A.T. Skarin et al. (J. Clin. Oncol. 1983 ; 1 : 91 – 98)

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub> J <sub>15</sub> – J <sub>19</sub>
• methotrexate (m)  ou  (M)	200 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 4 heures  3000 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 4 heures	i.v.  i.v.	J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub>  ou J <sub>15</sub>
• leucovorin	10 mg/m <sup>2</sup> qid (6 doses au total))	orale	J <sub>9</sub> , J <sub>16</sub> ou J <sub>16</sub>
• bléomycine (B)	4 U/m <sup>2</sup> bolus	i.v	J <sub>1</sub>
• doxorubicine (A)	45 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v	J <sub>1</sub>
• cyclophosphamide (C)	600 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v	J <sub>1</sub>
• vincristine (O)	1.mg/ m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• dexaméthasone (D)	6 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>3</sub> – J <sub>5</sub>

La cure comportant 10 cycles, à raison de 1 cycle tous les 21 jours.

#### v)- protocole ProMACE/CytaBOM

5

d'après D.L. Longo et al. (J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 25 – 38):

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub>
• cyclophosphamide (C)	650 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 0.5 heure	i.v	J <sub>1</sub>
• doxorubicine (A)	25 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v	J <sub>1</sub>
• étoposide	120 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 1 heure	i.v	J <sub>1</sub>
• prednisone (P)	60 mg/jour	orale	J <sub>1</sub> - J <sub>14</sub>
• cytarabine	300 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v	J <sub>8</sub>
• bléomycine (B)	5 U/m <sup>2</sup> bolus	i.v	J <sub>8</sub>
• vincristine (O)	1,4 mg/ m <sup>2</sup> bolus	i.v	J <sub>8</sub>
• methotrexate	120 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v	J <sub>8</sub>
• leucovorin	25 mg/m <sup>2</sup> qid (4 doses au total)	orale	J <sub>9</sub>

La cure comportant 6 à 8 cycles, à raison de 1 cycle tous les 14 jours.

### 3.2.3. de grade de malignité bas ou intermédiaire

5

#### i)- protocole de sauvetage ESHAP

- en cas de récurrence ou en cas d'échec du traitement de première ligne, d'après W.S. Velasquez et al. (J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 1169 – 1176)



	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• étoposide (E)	40 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 2 heures	i.v	J <sub>1</sub> – J <sub>4</sub>
• méthylprednisolone (S)	500 mg/jour perfusion de 15 minutes	i.v	J <sub>1</sub> , J <sub>4</sub>
• cytarabine (HA)	2000 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 3 heures	i.v	J <sub>5</sub>
• cisplatine (P)	25 mg/ m <sup>2</sup> /jour bolus perfusion continue de 24 heures	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>4</sub>

La cure comportant 6 cycles, à raison de 1 cycle tous les 28 jours.

#### ii)- protocole de sauvetage MINE

- en cas de récurrence ou en cas d'échec du traitement de première ligne, d'après F. Cabanillas et al. (Semin. Oncol. 1990 ; 17 (Suppl. 10) : 28 – 33)

5

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• ifosfamide (I)	1330 mg/ m <sup>2</sup> perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>
• mesna (M)	1330 mg/ m <sup>2</sup> dans la perfusion de ifosfamide puis 266 mg/ m <sup>2</sup> bolus 4 et 8 heures après chaque dose de ifosfamide	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>
• mitoxantrone (M)	8 mg/ m <sup>2</sup> perfusion de 15 minutes	i.v.	J <sub>1</sub>
• étoposide (E)	65 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 1 heure	i.v	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>

Ce cycle étant à répéter tous les 21 jours.

### 3.3. Lymphomes non hodgkiniens : lymphome de Burkitt, lymphome à petites cellules, lymphome lymphoblastique.

#### 3.3.1. Protocole de Magrath

5

- Les produits revendiqués pourront être associés aux protocoles de Magrath selon les schémas suivants :

##### i)- cycle 1

- d'après I.T. Magrath et al. ( Blood 1984 ; 63 : 1102 – 1111)

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub>
• cytarabine	30 mg/m <sup>2</sup>	intra- thécale	J <sub>1</sub> , J <sub>2</sub> , J <sub>3</sub> , J <sub>7</sub>
• cyclophosphamide	1200 mg/ m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• methotrexate	12.5 mg/m <sup>2</sup> (max : 12.5 mg)	Intra- thécale	J <sub>10</sub>
• methotrexate	300 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion de 1 heure puis 60 mg/m <sup>2</sup> /h perfusion de 41 heures	i.v	J <sub>10</sub> – J <sub>11</sub>
• leucovorin	15 mg/m <sup>2</sup> bolus qid (8 doses successives)	i.v	A commencer 42 heures après le début de l'administration de méthotrexate

10

##### ii)- cycles 2 à 15

- d'après I.T. Magrath et al. (1984) également

	dose	voie	jours

• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub> J <sub>10</sub> – J <sub>11</sub>
• cytarabine	45 mg/m <sup>2</sup>	Intra- thécale	J <sub>1</sub> , J <sub>2</sub> (cycles 2 et 3) J <sub>1</sub> (cycles 4 et 6)
• Cyclophosphamide	1200 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• doxorubicine	40 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• vincristine	1.4 mg/m <sup>2</sup> bolus (max : 2 mg)	i.v.	J <sub>1</sub>
• méthotrexate	12.5 mg/m <sup>2</sup> (max : 12.5 mg)	Intra- thécale	J <sub>3</sub> , J <sub>10</sub> (cycles 2 et 3) J <sub>10</sub> (cycles 4, 5, 6)
• méthotrexate	300 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 1 heure puis 60 mg/m <sup>2</sup> perfusion continue de 41 heures	i.v.	J <sub>10</sub> , J <sub>11</sub> (cycles 2 et 6) J <sub>14</sub> , J <sub>15</sub> (cycles 7 – 15)
• leucovorin	15 mg/m <sup>2</sup> bolus qid (8 doses consécutives)	i.v.	Commencer à la 42 <sup>e</sup> heure du traitement par méthotrexate

la cure comportant 14 cycles, à raison d'un cycle tous les 28 jours.

### 3.4 Macroglobulinémie de Waldenström

#### 3.4.1 Protocole CVP

5

d'après le protocole CVP décrit par M.A. Dimopoulos et al. (Blood 1994 ; 83 : 1452-1459) et C.S. Portlock et al. (Blood 1976 ; 47 : 747-756) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

	perfusion de 1 h à 3h		
• cyclophosphamide (C)	300-400 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• vincristine (V)	1,4 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus (max : 2 mg)	i.v.	J <sub>1</sub>
• prednisone (P)	100 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

la cure étant à poursuivre indéfiniment (1 cycle tous les 21 jours).

### 3.4.2 Protocole Fludarabine-CdA

d'après H.M. Kantarjian et al. (Blood 1990 ; 75 : 1928-1931) et M.A. Dinopoulous et al. (Ann. Intern. Med. 1993 ; 118 : 195-198) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• fludarabine	25-30 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 0,5 heure	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

ou

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>7</sub>
• cladribine (CdA)	0,09 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion continue	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>7</sub>

la cure comportant 6 à 12 cycles espacés de 28 jours dans le cas de la fludarabine et 2 cycles espacés de 28 jours également dans le cas de la cladribine.

## 3.5 Myélome multiple

### 3.5.1 Protocole MP

d'après R. Alexanian et al. (JAMA 1969 ; 208 : 1680-1685), A. Belch et al. (Br.

J. Cancer 1988 ; 57 : 94-99) et F. Mandelli et al. (N. Engl. J. med. 1990 ; 322 : 1430-1434) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• melphalan (M)	0,25 mg/kg/jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>4</sub>
• prednisone (P)	100 mg/jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>4</sub>

ou

5

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• melphalan (M)	9 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>4</sub>
• prednisone (P)	100 mg/jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>4</sub>

la cure comportant au moins 12 cycles, à raison de 1 cycle toutes les 4 à 6 semaines.

10

### 3.5.2 Protocole VAD

d'après B. Barlogie et al. (N. Engl. J. Med. 1984 ; 310 : 1353-1356) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>

	<u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h		
• vincristine (V)	0,4 mg/jour perfusion continue de 24 heures	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>4</sub>
• doxorubicine (A)	9 mg/m <sup>2</sup> /jour perfusion continue de 24 heures	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>4</sub>
• dexaméthasone (D)	40 mg/jour	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>4</sub> , J <sub>9</sub> – J <sub>12</sub> , J <sub>17</sub> – J <sub>20</sub>

### 3.5.3 Protocole MP-interferon $\alpha$

d'après O. Osterborg et al. (Blood 1993 ; 81 : 1428-1434) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• melphalan (M)	0,25 mg/kg/jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>4</sub>
• prednisone (P)	2 mg/kg/jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>4</sub>
• interféron-alpha	7 MU/m <sup>2</sup> /jour	s.c.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , et J <sub>22</sub> – J <sub>26</sub>

5

la cure comportant la répétition indéfinie de ce cycle, à raison de 1 cycle tous les 42 jours.

## 3.5.4 Protocole VCAP ou VBAP

d'après S.E. Salmon et al. (J. Clin. Oncol. 1983 ; 1 : 453-461) :

protocole VCAP :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub>
• vincristine (V)	1 mg/m <sup>2</sup> bolus (max : 1,5 mg)	i.v.	J <sub>1</sub>
• doxorubicine (A)	30 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub>
• prednisone (P)	60 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>4</sub>
• cyclophosphamide (C)	125 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 1 heure	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>4</sub>

5                    protocole VBAP : le cyclophosphamide est remplacé par la carmustine (BCNU), le reste étant identique :

	dose	voie	jours
• carmustine	30 mg/m <sup>2</sup> perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>1</sub>

### C. TUMEURS DE L'ENFANT - Oncologie pédiatrique

10                   Les 4-quinolones peuvent également être incorporés aux protocoles polychimiothérapeutiques de traitement des tumeurs pédiatriques afin d'améliorer l'efficacité antitumorale tout en réduisant la sévérité des effets secondaires grâce à l'action sur le recrutement et la mobilisation des cellules clonogènes et à la possibilité de réduire les doses actives.

15                   1°/ Sarcome d'Ewing / Tumeur neuroectodermale primitive

Les 4-quinolones peuvent être introduites dans le protocole VCR-Doxo-CY-Ifos-Mesna-E (E. D. Berger et al., J. Clin. Oncol. 1990 ; 8 : 1514 – 1524 ; W.H. Meyer et al., J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 1737 – 1742) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>5</sub> et J <sub>22</sub> - J <sub>27</sub> et J <sub>43</sub> - J <sub>48</sub> et J <sub>63</sub> - J <sub>68</sub> et
• vincristine	2 mg/m <sup>2</sup> bolus (dose maximale = 2 mg)	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>43</sub>
• doxorubicine	30 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>3</sub> , J <sub>43</sub> - J <sub>45</sub>
• cyclophosphamide	2,2 g/m <sup>2</sup> en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>43</sub>
• ifosfamide	1800 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>22</sub> - J <sub>26</sub> J <sub>63</sub> - J <sub>67</sub>
• mesna	360 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 15 minutes à raison de 5 doses toutes les 3 heures	i.v.	administré avec cyclophosphamide et ifosfamide
• étoposide	100 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>22</sub> - J <sub>26</sub> J <sub>63</sub> - J <sub>67</sub>

- 5 la cure comprend 6 à 10 de ces cycles en fonction de la sévérité initiale du sarcome et de l'amplitude de la réponse.

## 2°/ Leucémie lymphoblastique aigue de l'enfant

### 2.1. Chimiothérapie d'induction (jours J<sub>1</sub> - J<sub>30</sub>)

- 10 Les 4-quinolones peuvent être ajoutées aux protocoles recommandés (P.S. Gaynon et al., J. Clin. Oncol., 1993, 11, 2234-2242 ; J. Pullen et al., J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 2234 – 2242 ; J. Pullen et al., J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 839 – 849 ; V.J. Land et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 1939 – 1945) :



	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> -J <sub>11</sub> , J <sub>15</sub> -J <sub>18</sub> , J <sub>22</sub> - J <sub>27</sub>
• vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> bolus (dose maximale ≅ 2 mg)	i.v	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub>
• L-asparaginase	6000 IU/m <sup>2</sup>	i.m.	3 fois/semaine pendant 3 semaines
• prednisone	60 mg/m <sup>2</sup> en 3 doses/jour	orale	J <sub>1</sub> à J <sub>28</sub>
• daunorubicine	25 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 15 minutes	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> et J <sub>22</sub>
• méthotrexate	fonction de l'âge	intrathécale	J <sub>15</sub> , J <sub>28</sub>
• cytarabine	fonction de l'âge	intrathécale	J <sub>1</sub>

en fonction du résultat de l'examen de la moëlle osseuse, le passage à la phase de consolidation se fait le jour J<sub>28</sub> du protocole de traitement.

## 5 2.2. Chimiothérapie de consolidation / maintenance

Les 4-quinolones peuvent être introduites dans le protocole de maintenance (P.S. Gaynon et al., J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 2234 –2242 ; J. Pullen et al., J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 839 –849 ; V.J. Land et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 :1939 –1945) selon le schéma suivant :

10

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour		J <sub>1</sub> - J <sub>5</sub> , J <sub>15</sub> - J <sub>20</sub> et

	<u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>94</sub> - J <sub>99</sub> , J <sub>101</sub> - J <sub>106</sub> J <sub>108</sub> - J <sub>113</sub> , J <sub>122</sub> - J <sub>127</sub>
• cyclophosphamide	1000 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 0,5 heure	i.v	J <sub>1</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>122</sub>
• L-asparaginase	6000 U/m <sup>2</sup>	i.m.	3 fois/semaine entre J <sub>97</sub> et J <sub>122</sub>
• cytarabine	75 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 15 minutes	i.v./s.c.	une séquence de 4 jours démarrant J <sub>2</sub> , J <sub>9</sub> , J <sub>16</sub> J <sub>23</sub> , J <sub>123</sub> , J <sub>130</sub>
• doxorubicine	25 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 15 minutes	i.v.	J <sub>94</sub> , J <sub>101</sub> , J <sub>108</sub>
• mercaptopurine	60 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> -J <sub>93</sub> , J <sub>143</sub> à fin de traitement
• méthotrexate	20 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	1 fois/semaine entre J <sub>36</sub> et J <sub>72</sub> et entre J <sub>143</sub> et la fin du traitement
• prednisone	40 mg/m <sup>2</sup> /jour (divisés en 3 doses/jour)	orale	5 jours consécutifs par mois entre J <sub>143</sub> et la fin du traitement
• thioguanine	60 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>122</sub> - J <sub>135</sub>
• vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> bolus (dose maximale = 2 mg)	i.v	J <sub>94</sub> , J <sub>101</sub> , J <sub>108</sub> , ensuite 1 fois/mois entre J <sub>143</sub> et la fin du traitement
• méthotrexate	fonction de l'âge	intra- thécale	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> J <sub>22</sub> , J <sub>123</sub> , J <sub>130</sub> puis 1 fois/3mois entre J <sub>143</sub> et la fin du traitement

### 3°/ Leucémie myéloïde aigue de l'enfant

Les 4-quinolones sont ajoutées aux protocoles d'induction et de consolidation / maintenance selon les schémas suivants :

#### 5 3.1. Chimiothérapie d'induction

D'après Y. Ravindranath et al., J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 572 –580 ; M.E. Nesbit et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 127 – 135 ; RJ Wells et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 2367 – 2377) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>5</sub> , J <sub>10</sub> - J <sub>13</sub>
• cytarabine	selon l'âge	intrathécale	J <sub>1</sub>
• daunorubicine	20 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>4</sub> , J <sub>10</sub> - J <sub>13</sub>
• cytarabine	200 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>4</sub> , J <sub>10</sub> - J <sub>13</sub>
• thioguanine	100 mg/m <sup>2</sup> /jour divisés en 2 doses/jour	orale	J <sub>1</sub> - J <sub>4</sub> , J <sub>10</sub> - J <sub>13</sub>
• étoposide	100 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>4</sub> , J <sub>10</sub> - J <sub>13</sub>
• dexaméthasone	6 mg/m <sup>2</sup> divisés en 3 doses/jour	i.v./orale	J <sub>1</sub> - J <sub>4</sub> , J <sub>10</sub> - J <sub>13</sub>

10 ce cycle étant répété à partir de J<sub>28</sub>.

#### 3.2. Chimiothérapie de consolidation / maintenance

D'après Y. Ravindranath et al., J. Clin. Oncol. 1991 ; 9 : 572 –580 ; M.E. Nesbit et al., J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 127 – 135 ; R.J. Wells et al, J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 2367 – 2377) :

	dose	voie	jours
• cytarabine	selon l'âge	intrathécale	J <sub>1</sub> , J <sub>28</sub> , J <sub>56</sub>
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> - J <sub>13</sub> J <sub>28</sub> - J <sub>33</sub> , J <sub>56</sub> - J <sub>61</sub> J <sub>89</sub> - J <sub>94</sub>
• cytarabine	3000 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 3heures toutes les 12 heures	i.v.	J <sub>1</sub> - J <sub>2</sub> , et J <sub>8</sub> - J <sub>9</sub>
• L-asparaginase	6000 IU/m <sup>2</sup> 3 heures après la cytarabine	i.m.	J <sub>2</sub> , J <sub>9</sub>
• vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> bolus (dose maximale = 2 mg)	i.v.	J <sub>28</sub> , J <sub>56</sub>
• thioguanine	75 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>28</sub> - J <sub>84</sub>
• cytarabine	75 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus	i.v.	J <sub>28</sub> - J <sub>31</sub> , J <sub>56</sub> - J <sub>59</sub>
• cyclophosphamide	75 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J <sub>28</sub> - J <sub>31</sub> , J <sub>56</sub> - J <sub>59</sub>
• cytarabine	25 mg/m <sup>2</sup> /jour bolus	sc/i.v.	J <sub>89</sub> - J <sub>93</sub>
• thioguanine	50 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>89</sub> - J <sub>93</sub>
• étoposide	100 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>89</sub> , J <sub>92</sub>
• dexaméthasone	2 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>89</sub> - J <sub>92</sub>
• daunorubicine	30 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 15 minutes	i.v.	J <sub>89</sub>

#### 4°/ Maladie de Hodgkin de l'enfant

Les 4-quinolones peuvent être ajoutées au protocole MOPP-ABVD selon EA Gehan et al. (Cancer 1990 ; 65 : 1429 – 1437), SP Hunger et al. (J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 : 2160 – 2166) et MM Hudson et al. (J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 100 – 108) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> et J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub>
• mechloréthamine (M)	6 mg/m <sup>2</sup> bolus	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub>
• vincristine (O)	1,5 mg/m <sup>2</sup> bolus (maximum 2 mg)	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub>
• procarbazine (P)	100 mg/m <sup>2</sup> /jour	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>14</sub>
• prednisone (P)	40 mg/m <sup>2</sup> /jour (divisés en 3 doses/j)	orale	J <sub>1</sub> – J <sub>14</sub>
• doxorubicine (A)	25 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 15 minutes	i.v.	J <sub>29</sub> , J <sub>43</sub>
• bléomycine (B)	10 U/m <sup>2</sup> en perfusion de 15 minutes	i.v.	J <sub>29</sub> , J <sub>43</sub>
• vinblastine (V)	6 mg/m <sup>2</sup> bolus (maximum 2 mg)	i.v.	J <sub>29</sub> , J <sub>43</sub>
• dacarbazine (D)	375 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 15 minutes	i.v.	J <sub>29</sub> , J <sub>43</sub>

Ce cycle doit être répété 6 fois à raison de 1 cycle toutes les 8 semaines, la cure comportant 6 cycles.

5

Si une transplantation de moëlle osseuse autologue (autogreffe) est prescrite, le protocole CVB décrit par R. Chopra et al. (Blood 1993 ; 81 : 1137 – 1145), C. Wheeler et al. (J. Clin. Oncol. 1990 ; 8 : 648 – 656) et RJ Jones et al (J. Clin. Oncol. 1990, 8, 527-537) pourra être mis en œuvre selon le schéma suivant (l'allogreffe ayant lieu le jour J<sub>0</sub>) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>-7</sub> , J <sub>-1</sub>
• cyclophosphamide	1800 mg/m <sup>2</sup> /jour en 2 perfusions de 1 heure	i.v.	J <sub>-7</sub> , J <sub>-6</sub> J <sub>-5</sub> , J <sub>-4</sub>
• carmustine (BCNU)	112 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J <sub>-7</sub> , J <sub>-6</sub> J <sub>-5</sub> , J <sub>-4</sub>
• étoposide	500 mg/m <sup>2</sup> /jour en 2 perfusions de 1 heure	i.v.	J <sub>-7</sub> , J <sub>-6</sub> J <sub>-5</sub> , J <sub>-4</sub>

### 5°/ Lymphome lymphoblastique de l'enfant

- 5 Les composés revendiqués pourront également être associés aux protocoles de chimiothérapie d'induction (A.T. Meadows et al., J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 92 – 99 – C. Patte et al., Med. Ped. Oncol. 1992 ; 20 : 105 – 113 et A. Reiter et al., J. Clin. Oncol. 1995 ; 13 : 359 – 372) et de chimiothérapie de maintenance :

## 5.1 Chimiothérapie d'induction

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>17</sub> – J <sub>22</sub> , J <sub>24</sub> – J <sub>29</sub>
• cyclophosphamide	1200 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J <sub>1</sub>
• cytarabine	selon l'âge	intra-thécale	J <sub>1</sub>
• vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> bolus (maximum 2 mg)	i.v.	J <sub>3</sub> , J <sub>10</sub> , J <sub>17</sub> , J <sub>24</sub>
• prednisone	60 mg/m <sup>2</sup> /jour divisés en 3 doses/jour	orale	J <sub>3</sub> – J <sub>28</sub>
• daunorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 15 minutes	i.v.	J <sub>17</sub>
• L-asparaginase	6000 U/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 15 minutes	im	J <sub>17</sub> – J <sub>35</sub> 3 fois/semaine
• méthotrexate	selon l'âge	intra-thécale	J <sub>17</sub> , J <sub>31</sub>

## 5 5.2 Chimiothérapie de maintenance :

selon le schéma suivant :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>15</sub> – J <sub>20</sub> , J <sub>29</sub> – J <sub>34</sub>
• cyclophosphamide	1000 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J <sub>1</sub>
• vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> bolus (maximum 2 mg)	orale	J <sub>1</sub> , J <sub>5</sub> , (des cycles 2 à 10)
• méthotrexate	300 mg/m <sup>2</sup> /jour (60% en perfusion de 15 minutes et 40% en perfusion de 4 heures)	i.v.	J <sub>15</sub>
• leucovorin	10 mg/m <sup>2</sup> /toutes les 4 h	orale	J <sub>16</sub>
• daunorubicine	30 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J <sub>29</sub>
• methotrexate	selon l'âge	intra- thécale	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> (cycle 1), puis 1 fois/mois (cycles 2 à 10)

la cure comportant 10 cycles

#### 6°/ Neuroblastome pédiatrique

5

Le protocole de polychimiothérapie recommandé Doxo-E-Cy-Pt est adapté de R.P. Castleberry et al. (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 1299 –1304), A. Garaventa et al. (J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 1770 – 1779) et D.C. West et al. (J. Clin. Oncol. 1992 ; 11 : 84 – 90) :



	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>28</sub> – J <sub>35</sub> , J <sub>58</sub> – J <sub>65</sub>
• doxorubicine	25 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 15 minutes	i.v.	J <sub>2</sub> , J <sub>30</sub> , J <sub>58</sub>
• étoposide	100 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 1 heure	orale/ nasogas- trique	J <sub>2</sub> , J <sub>5</sub> , J <sub>30</sub> , J <sub>33</sub> , J <sub>58</sub> , J <sub>61</sub>
• cyclophosphamide	1000 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 0,5 heure	i.v.	J <sub>3</sub> , J <sub>4</sub> , J <sub>31</sub> , J <sub>32</sub> , J <sub>59</sub> , J <sub>60</sub>
• cisplatine	60 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 6 heures	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>28</sub> , J <sub>56</sub>

L'évaluation de la réponse thérapeutique est faite après 9 semaines afin de décider de l'attitude : résection chirurgicale, radiothérapie ou nouvelle chimiothérapie.

5

#### 7°/ Ostéosarcome pédiatrique

10

Les 4-quinolones peuvent être ajoutés au protocole Doxo-Pt-Mtx-Lcv tel qu'il est décrit par M. Hudson et al. (J. Clin. Oncol. 1990 ; 8 : 1988 – 1997), PA Meyers (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 5 – 15), et V.H.C. Bramwell et al. (J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 1579-1591) :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>21</sub> – J <sub>26</sub> , J <sub>28</sub> – J <sub>33</sub>
• doxorubicine	25 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 24 heures	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>3</sub>
• cisplatine	120 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 6 heures	i.v.	J <sub>1</sub>
• methotrexate	12 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>21</sub> , J <sub>28</sub>
• leucovorin	100 mg/m <sup>2</sup> toutes les 6 heures	orale	J <sub>22</sub> , J <sub>29</sub>

### 8°/ Rhabdomyosarcome de l'enfant

5

Le protocole Vcr-Dact-CY-Mesna (H. Maurer et al., Cancer 1993 ; 71 : 1904 – 1922 et LR Mandell et al., Oncology 1993 ; 7 : 71 – 83) peut inclure la perfusion i.v. des composés revendiqués selon le schéma suivant :

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour ou 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub> , J <sub>22</sub> – J <sub>27</sub> , J <sub>43</sub> – J <sub>47</sub>
• vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> bolus (max. 2 mg)	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>8</sub> , J <sub>15</sub> , J <sub>22</sub> , J <sub>29</sub> , J <sub>36</sub> , J <sub>43</sub> , J <sub>50</sub> et J <sub>57</sub>
• dactinomycin	0,015 mg/kg bolus (dose journalière max : 0,5 mg)	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>22</sub> – J <sub>27</sub> , J <sub>43</sub> – J <sub>47</sub>
• cyclophosphamide	2,2 g/m <sup>2</sup> en perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>22</sub> , J <sub>43</sub>
• mesna	360 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 1 heure toutes les 3 heures pour 5 doses	i.v.	J <sub>1</sub> , J <sub>22</sub> , J <sub>43</sub>

A la fin de la 9<sup>ème</sup> semaine de traitement, l'efficacité doit être évaluée pour décider des suites (chirurgie, radiothérapie, poursuite de la chimiothérapie).

### 9°/ Tumeur de Wilms chez l'enfant

Dans le protocole Vcr – Dact tel qu'il est décrit par GJ D'Angio et al. (Cancer, 1989 ; 64 : 349 – 360) et DM Green et al. (J. Clin. Oncol. 1993 ; 11 : 91 – 95) :

5

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>1</sub> – J <sub>5</sub> , J <sub>8</sub> – J <sub>12</sub> puis chaque semaine
• vincristine	2 mg/m <sup>2</sup> bolus (dose max : 2 mg)	i.v.	J <sub>7</sub> puis chaque semaine
• dactinomycine	0,045 mg/kg bolus (P ≤ 30 kg) 1,35 mg/m <sup>2</sup> (P > 30 kg) (dose max : 3 mg)	i.v.	J <sub>1</sub> , puis toutes les 3 semaines

Ce protocole étant démarré après la résection chirurgicale.

En cas de transplantation de moëlle osseuse autologue (auto-greffe) selon A. Garaventar et al. (Med. Pediatr. Oncol. 1994 ; 22 : 11 – 14), le protocole E-Thio-Cy pourra être modifié comme suit

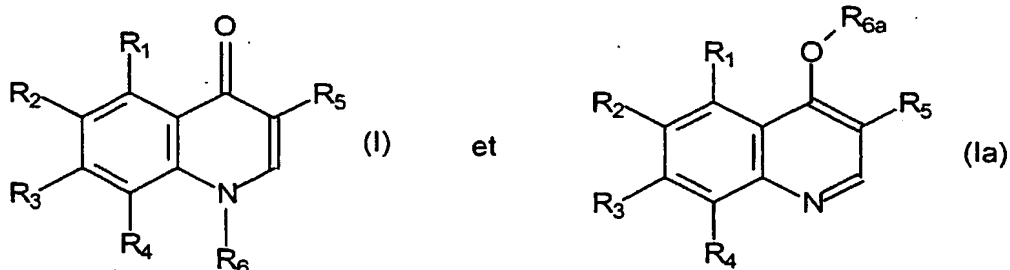
10

	dose	voie	jours
• 4-quinolone	40-2000 mg/m <sup>2</sup> /jour <u>ou</u> 1 – 50 mg/kg/jour perfusion de 1 h à 3h	i.v.	J <sub>-8</sub> – J <sub>-1</sub>
• étoposide	1800 mg/m <sup>2</sup> (perfusion de 24 heures)	i.v.	J <sub>-8</sub>
• thiotepa	300 mg/m <sup>2</sup> /jour en perfusion de 2 heures	i.v.	J <sub>-7</sub> , J <sub>-6</sub> , J <sub>-5</sub>
• cyclophosphamide	50 mg/kg/jour en perfusion de 1 heure	i.v.	J <sub>-4</sub> , J <sub>-3</sub> , J <sub>-2</sub> , J <sub>-1</sub>

la transplantation de moëlle osseuse ayant lieu à J<sub>0</sub>.

# REVENDECATIONS

1. Composition pharmaceutique ayant une activité sur la prolifération de cellules clonogènes dans les tumeurs et qui comprend une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formules :



dans lesquelles :

- R<sub>1</sub> est choisi parmi H, OH, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényl alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou un groupe phényl alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 1 à 3 fois substitué sur le groupe alkyle par des groupes choisis parmi H, OH, et alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe diméthylaminoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ou formant ensemble et, avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, ou un groupe méthylpipérazinyle,

- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCO-R<sub>7</sub>, et un groupe dérivé d'un ose, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

- R<sub>5</sub> est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, un groupe phényl(alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe benzylamino et un groupe dérivé d'un ose,

- R<sub>6</sub> est choisi parmi H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>8</sub>,

$R_{6a}$  est choisi parmi un groupe alkyle en C1-C4; alkényle en C2-C4, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

R<sub>8</sub> étant un groupe alkyle en C1-C4,

A étant un groupe alkylène en C1-C4,

5 R<sub>9</sub> étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, les groupes CN, hydroxy, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, un groupe -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, un groupe -COR<sub>15</sub>, et -OSO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>

R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C1-C4 et un groupe phényl(alkyle en C1-C4),

10 R<sub>16</sub> étant choisi parmi un groupe phényle et un groupe alkyl(C1-C4) phényle, R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

2 Composition pharmaceutique selon la revendication 1 qui comprend une quantité efficace d'un composé de formules I ou la dans lesquelles :

15 R<sub>1</sub> est choisi parmi H, OH, les groupes alkyle en C1-C4, alkényle en C2-C4, alkoxy en C1-C4, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C1-C4, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe benzylamino,

20 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C1-C4, un groupe alkoxy en C1-C4, un groupe -OCO-R<sub>7</sub>, et un groupe dérivé d'un ose et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

R<sub>5</sub> est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C1-C4, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, un groupe phényl(alkoxy en C1-C4), un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C1-C4 ou un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe benzylamino et un groupe dérivé d'un ose,

25 R<sub>6</sub> est choisi parmi H, un groupe alkyle en C1-C4, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

30 R<sub>6a</sub> est choisi parmi un groupe alkyle en C1-C4, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

R<sub>8</sub> étant un groupe alkyle en C1-C4,

A étant un groupe alkylène en C1-C4,

R<sub>9</sub> étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, le groupe CN, un groupe –COOR<sub>10</sub>, –CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, un groupe –NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, et un groupe –COR<sub>15</sub>,

R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> étant indépendamment choisis parmi un  
5 atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe phényl(alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> pouvant en outre former ensemble un groupe –CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

3 Composition pharmaceutique, selon la revendication 1, qui comprend une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formules I et la dans lesquelles :

10 - R<sub>5</sub> est un groupe phényle, 4-méthoxyphényle, 2,4-diméthoxyphényle et 2,5-diméthoxyphényle,

4 Composition pharmaceutique, selon la revendication 3, qui comprend une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule I et la dans lesquelles :

15 R<sub>1</sub> est choisi parmi les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe –OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe –O-SO<sub>2</sub>-R', R' étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe –NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> étant choisis  
20 indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényl alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou un groupe phényl alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 1 à 3 fois substitué sur le groupe alkyle par des groupes choisis parmi H, OH, et alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe diméthylaminoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ou formant ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, ou un groupe  
25 méthylpipérazinyle,

et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5 Composition pharmaceutique, selon la revendication 3, qui comprend une  
30 quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formules I et la dans lesquelles:

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

6. Composition pharmaceutique, selon la revendication 1, qui comprend une quantité efficace d'un composé choisi parmi :

la 3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone

la 7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone

5 la N-{2-[5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}éthyl-N,N-diméthylamine

la 5-benzylamino-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone

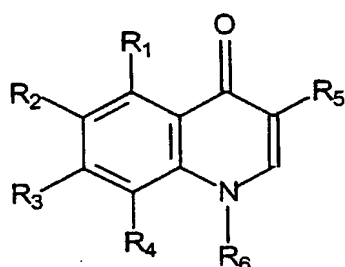
la 2-[5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]acétate d'éthyle

la N-[3-(diméthylamino)éthyl]-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone

la 5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone

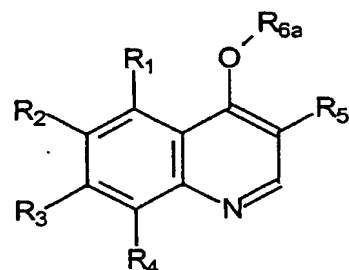
10

7 Utilisation d'un composé choisi parmi les composés de formules :



(I)

et



(Ia)

dans lesquelles :

15  $R_1$  est choisi parmi H, OH, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les

20 groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényl alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou un groupe phénylalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 1 à 3 fois substitué sur le groupe alkyle par des groupes choisis parmi H, OH, et alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe diméthylaminoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ou formant ensemble et, avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le

25 soufre, ou un groupe méthylpipérazinyle,

$R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCO-R<sub>7</sub>, et un groupe dérivé d'un ose, au moins l'un des substituants  $R_2$ ,  $R_3$  ou  $R_4$  étant autre que H, et  $R_2$  et  $R_3$  pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

R<sub>5</sub> est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, un groupe phényl(alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe benzylamino et un groupe dérivé d'un ose,

5 R<sub>6</sub> est choisi parmi H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

R<sub>6a</sub> est choisi parmi un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

R<sub>8</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

10 A étant un groupe alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>9</sub> étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, les groupes CN, hydroxy -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, un groupe -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, , un groupe -COR<sub>15</sub>, et OSO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>.

15 R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe phényl(alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sub>16</sub> étant choisi parmi un groupe phényle et un groupe alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) phényle

20 R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, pour la fabrication d'un médicament destiné à interférer, à une dose non significativement cytotoxique, avec la génération de cellules clonogènes dans les tumeurs lors d'un traitement de ces tumeurs par au moins un agent cytotoxique.

8 Utilisation selon la revendication 2, d'un composé choisi parmi les composés de formules I et la dans lesquelles :

25 R<sub>1</sub> est choisi parmi H, OH, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe benzylamino,

30 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCO-R<sub>7</sub>, et un groupe dérivé d'un ose et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

R<sub>5</sub> est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, un groupe phényl(alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe benzylamino et un groupe dérivé d'un ose,



R<sub>6</sub> est choisi parmi H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

R<sub>6a</sub> est choisi parmi un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

5 R<sub>8</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

A étant un groupe alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R<sub>9</sub> étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, le groupe CN, un groupe -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, un groupe -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, et un groupe -COR<sub>15</sub>,

10 R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe phényl(alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

9 Utilisation, selon la revendication 3 d'un composé choisi parmi les composés de formules I et la dans lesquelles :

15 - R<sub>5</sub> est un groupe un groupe phényle, 4-méthoxyphényle, 2,4-diméthoxyphényle et 2,5-diméthoxyphényle.

10 Utilisation, selon la revendication 9, d'un composé choisi parmi les composés de formule (I) dans laquelle :

20 R<sub>1</sub> est choisi parmi les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
25 alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényl alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou un groupe phényle alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 1 à 3 fois substitué sur le groupe alkyle par des groupes choisis parmi H, OH, et alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe diméthylaminoalkyle(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ou formant ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, ou un groupe  
30 méthylpipérazinyle,

et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

11 Utilisation, selon la revendication 9, d'un composé choisi parmi les composés de formules I et la dans lesquelles :

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

5

12 Utilisation, selon la revendication 7, d'un composé choisi parmi :

la 3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone

la 7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone

la N-{2-[5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyloxy]éthyl}-N,N-diméthylamine

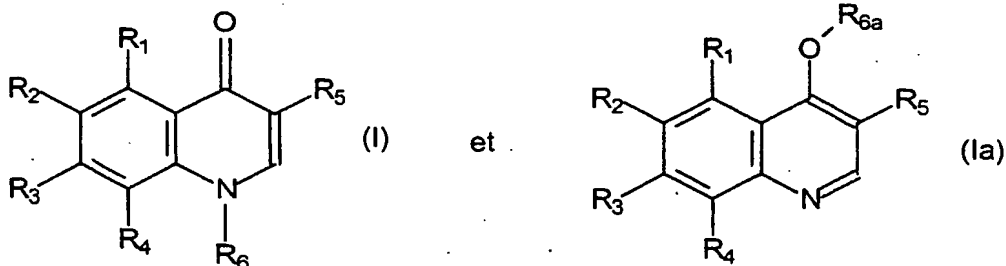
10 la 5-benzylamino-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone

la 2-[5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinolinyllacétate d'éthyle

la N-[3-(diméthylamino)éthyl]-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone

la 5,7-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone

15 13. Composés de formules :



dans lesquelles :

R<sub>1</sub> est choisi parmi H, OH, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>,  
 20 alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényl alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou un groupe  
 25 phényle alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 1 à 3 fois substitué sur le groupe alkyle par des groupes choisis parmi H, OH, et alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe diméthylaminoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ou formant ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, ou un groupe méthylpipérazinyle,

$R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCO-R<sub>7</sub>, et un groupe dérivé d'un ose,  $R_2$  et  $R_3$  pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

$R_5$  est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des  
5 groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, un groupe phényl(alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe benzylamino et un groupe dérivé d'un ose,

$R_6$  est choisi parmi H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

10  $R_{6a}$  est choisi parmi un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, , alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

$R_8$  étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

A étant un groupe alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

$R_9$  étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4  
15 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, les groupes CN, hydroxy, -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, un groupe -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, un groupe -COR<sub>15</sub>, et -OSO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>

$R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  et  $R_{15}$  étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe phényl(alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

$R_{16}$  étant choisi parmi un groupe phényle et un groupe alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) phényle,

20  $R_4$  et  $R_6$  pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

à l'exclusion des composés où :

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  = H,  $R_3$  = OH et  $R_5$  est un groupe phényle, 4-méthoxyphényle, 2,4-diméthoxyphényle et 2,5-diméthoxyphényle,

$R_1$  = OH ou OCH<sub>3</sub>,  $R_2$  = H,  $R_3$  = OCH<sub>3</sub>,  $R_4$  = H,  $R_5$  = 4-méthoxyphényle et  $R_6$  = H,

25  $R_1$  = OCH<sub>3</sub>,  $R_2$  = H,  $R_3$  = OCH<sub>3</sub>,  $R_4$  = H,  $R_5$  = 4-méthoxyphényle et  $R_6$  = CH<sub>3</sub>

$R_1$  = OH,  $R_2$  = H,  $R_3$  = OH,  $R_4$  = H,  $R_5$  = 4-hydroxyphényle et  $R_6$  = CH<sub>3</sub>,

$R_1$  = H,  $R_2$  = H,  $R_3$  = OCH<sub>3</sub>,  $R_4$  = H,  $R_5$  = phényle et  $R_6$  = H,

$R_1$  = H,  $R_2$  = H,  $R_3$  = OCH<sub>3</sub>,  $R_4$  = H,  $R_5$  = phényle et  $R_6$  = CH<sub>3</sub>,

$R_1$  = H,  $R_2$  = H,  $R_3$  = OH,  $R_4$  = OCH<sub>3</sub>,  $R_5$  = phényle et  $R_6$  = H,

30  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  = H et  $R_5$  = phényle ou 4-méthoxyphényle,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , = H,  $R_5$  = phényle ou 4-méthoxyphényle et  $R_6$  = COCH<sub>3</sub>,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , = H,  $R_5$  = phényle et  $R_6$  = CH<sub>3</sub>,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  = H et  $R_5$  = 4-méthoxyphényle, 2-méthoxyphényle ou 4-méthylphényle.

14 Composés selon la revendication 12, choisis parmi les composés de formules I et la dans lesquelles :

R<sub>1</sub> est choisi parmi H, OH, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe benzylamino,

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCO-R<sub>7</sub>, et un groupe dérivé d'un ose et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

10 R<sub>5</sub> est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, un groupe phényl(alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe benzylamino et un groupe dérivé d'un ose,

15 R<sub>6</sub> est choisi parmi H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

R<sub>6a</sub> est choisi parmi un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

R<sub>8</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

A étant un groupe alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

20 R<sub>9</sub> étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, le groupe CN, un groupe -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, un groupe -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, et un groupe -COR<sub>15</sub>,

R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe phényl(alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

25 R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

15 Composés selon la revendication 12 choisis parmi les composés de formule I et la dans lesquelles :

30 R<sub>s</sub> est un groupe phényle, 4-méthoxyphényle, 2,4-diméthoxyphényle et 2,5-diméthoxyphényle,

16 Composés selon la revendication 12 choisis parmi les composés de formules I ou la dans lesquelles :

R<sub>1</sub> est choisi parmi les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un

- groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényl alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou un groupe phényl alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 1 à 3 fois
- 5 substitué sur le groupe alkyle par des groupes choisis parmi H, OH, et alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe diméthylaminoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ou formant ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, ou un groupe méthylpipérazinyle,
- 10 et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 17 Composés selon la revendication 12 qui sont :
- la 7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone
- la N-{2-[5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}éthyl-N,N-diméthylamine
- 15 la 5-benzylamino-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone
- la 2-[5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]acétate d'éthyle
- la N-[3-(diméthylamino)éthyl]-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
22 février 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/12607 A3

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
C07D 215/22, A61K 31/47, A61P 37/00, C07D 215/26,  
405/06, 405/12, 215/32, 215/38, 401/06

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/02310

(22) Date de dépôt international: 11 août 2000 (11.08.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/10492 13 août 1999 (13.08.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): LABO-  
RATOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur  
Cadiot, F-94701 Maisons-Alfort (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): JOSEPH,  
Benoît [FR/FR]; 28, allée des Champs Fleuris, F-45650  
Saint Jean le Blanc (FR). DARRO, Francis [FR/BE];  
Avenue V. Olivier, Bâtiment 8A, Boîte 60, B-1070  
Bruxelles (BE). GUILLAUMET, Gérard [FR/FR]; 2,  
impasse Nicolas Poussin, F-45650 Saint Jean le Blanc  
(FR). KISS, Robert [BE/BE]; 4, Cour au Bois, B-1440  
Wauthier-Braine (BE). FRYDMAN, Armand [FR/FR];  
10, allée des Fusains, F-91370 Verrières le Buisson (FR).

(74) Mandataire: OBOLENSKY, Michel; Cabinet Lavoix, 2,  
place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

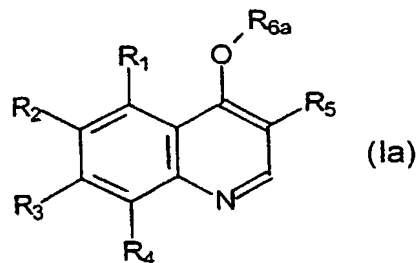
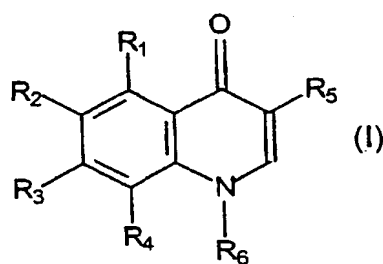
— Avec rapport de recherche internationale.

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 3 mai 2001

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING 4-QUINOLONES FOR TREATING CANCERS

(54) Titre: COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT DES 4-QUINOLONES POUR LE TRAITEMENT DES  
CANCERS



(57) Abstract: The invention concerns a non-cytotoxic pharmaceutical composition acting on the proliferation of clonogenic cells in malignant tumours and comprising an efficient amount of a compound selected among the compounds of formula (I) and (Ia) wherein: R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and R<sub>6a</sub> are as defined in claim 1.

(57) Abrégé: La présente invention concerne une composition pharmaceutique non cytotoxique ayant une activité sur la prolifération de cellules clonogènes dans les tumeurs malignes et qui comprend une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formules (I) et (Ia) dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>6a</sub> sont tels que définis à la revendication 1.

WO 01/12607 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No  
PCT/FR 00/02310

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D215/22 A61K31/47 A61P37/00 C07D215/26 C07D405/06 C07D405/12 C07D215/32 C07D215/38 C07D401/06								
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P								
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched								
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data								
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>           CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 131, no. 4,            26 July 1999 (1999-07-26)            Columbus, Ohio, US;            abstract no. 44554m,            XU, MINGXIA ET AL.: "1H NMR of            3-phenyl-4(1H)-quinolone derivatives."            XP002136387            abstract            -&amp; DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online!            CA 131:44554,            XP002136390            * composé avec RN 227450-86-4, -85-3,            -84-2, -83-1 *            &amp; BOPUXUE ZAZHI,            vol. 16, no. 2, - 1999 pages 169-172,            ---            -/--         </td> <td>13</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 131, no. 4, 26 July 1999 (1999-07-26) Columbus, Ohio, US; abstract no. 44554m, XU, MINGXIA ET AL.: "1H NMR of 3-phenyl-4(1H)-quinolone derivatives." XP002136387 abstract -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 131:44554, XP002136390 * composé avec RN 227450-86-4, -85-3, -84-2, -83-1 * & BOPUXUE ZAZHI, vol. 16, no. 2, - 1999 pages 169-172, --- -/--	13
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 131, no. 4, 26 July 1999 (1999-07-26) Columbus, Ohio, US; abstract no. 44554m, XU, MINGXIA ET AL.: "1H NMR of 3-phenyl-4(1H)-quinolone derivatives." XP002136387 abstract -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'Online! CA 131:44554, XP002136390 * composé avec RN 227450-86-4, -85-3, -84-2, -83-1 * & BOPUXUE ZAZHI, vol. 16, no. 2, - 1999 pages 169-172, --- -/--	13						
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.								
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family								
Date of the actual completion of the international search  6 February 2001		Date of mailing of the international search report  16/02/2001						
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Van Bijlen, H						

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int: ional Application No  
PCT/FR 00/02310

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 17662 A (NOVARTIS AG) 30 April 1998 (1998-04-30) cited in the application examples 7C, 9C ---	1, 7, 13
A	WO 94 02145 A (GENELABS TECHNOLOGIES, INC.) 3 February 1994 (1994-02-03) cited in the application page 4 -page 6 ---	1, 7
A	US 5 726 184 A (ROBERT EDWARD ZELLE) 10 March 1998 (1998-03-10) column 1 -column 3 -----	1, 7



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02310

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9817662 A	30-04-1998	AU 4947997 A	15-05-1998
WO 9402145 A	03-02-1994	AU 4780793 A	14-02-1994
US 5726184 A	10-03-1998	AU 705167 B	20-05-1999
		AU 5862096 A	29-11-1996
		BR 9608789 A	17-02-1999
		CA 2219752 A	21-11-1996
		CN 1184475 A	10-06-1998
		CZ 9703641 A	18-03-1998
		EP 0839143 A	06-05-1998
		HU 9802679 A	29-03-1999
		JP 11505255 T	18-05-1999
		NO 975198 A	19-01-1998
		NZ 308789 A	29-07-1999
		PL 323490 A	30-03-1998
		SK 155497 A	08-04-1998
		WO 9636630 A	21-11-1996
		ZA 9603959 A	25-11-1996

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: le Internationale No  
PCT/FR 00/02310

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D215/22 A61K31/47 A61P37/00 C07D215/26 C07D405/06  
C07D405/12 C07D215/32 C07D215/38 C07D401/06

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 131, no. 4, 26 juillet 1999 (1999-07-26) Columbus, Ohio, US; abstract no. 44554m, XU, MINGXIA ET AL.: "1H NMR of 3-phenyl-4(1H)-quinolone derivatives." XP002136387 abrégé -& DATABASE CHEMICAL ABSTRACTS 'en ligne! CA 131:44554, XP002136390 * composé avec RN 227450-86-4, -85-3, -84-2, -83-1 * & BOPUXUE ZAZHI, vol. 16, no. 2, - 1999 pages 169-172, --- -/--	13

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 février 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

16/02/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: le Internationale No  
PCT/FR 00/02310

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 98 17662 A (NOVARTIS AG) 30 avril 1998 (1998-04-30) cité dans la demande exemples 7C, 9C ----	1, 7, 13
A	WO 94 02145 A (GENELABS TECHNOLOGIES, INC.) 3 février 1994 (1994-02-03) cité dans la demande page 4 -page 6 ----	1, 7
A	US 5 726 184 A (ROBERT EDWARD ZELLE) 10 mars 1998 (1998-03-10) colonne 1 -colonne 3 -----	1, 7

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De: le Internationale No

PCT/FR 00/02310

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9817662 A	30-04-1998	AU 4947997 A	15-05-1998
WO 9402145 A	03-02-1994	AU 4780793 A	14-02-1994
US 5726184 A	10-03-1998	AU 705167 B	20-05-1999
		AU 5862096 A	29-11-1996
		BR 9608789 A	17-02-1999
		CA 2219752 A	21-11-1996
		CN 1184475 A	10-06-1998
		CZ 9703641 A	18-03-1998
		EP 0839143 A	06-05-1998
		HU 9802679 A	29-03-1999
		JP 11505255 T	18-05-1999
		NO 975198 A	19-01-1998
		NZ 308789 A	29-07-1999
		PL 323490 A	30-03-1998
		SK 155497 A	08-04-1998
		WO 9636630 A	21-11-1996
		ZA 9603959 A	25-11-1996

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
22 février 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/12607 A3

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07D 215/22, A61K 31/47, A61P 37/00, C07D 215/26,  
405/06, 405/12, 215/32, 215/38, 401/06

(FR). KISS, Robert [BE/BE]; 4, Cour au Bois, B-1440  
Wauthier-Braine (BE). FRYDMAN, Armand [FR/FR];  
10, allée des Fusains, F-91370 Verrières le Buisson (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR00/02310

(74) Mandataire : OBOLENSKY, Michel; Cabinet Lavoix, 2,  
place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(22) Date de dépôt international : 11 août 2000 (11.08.2000)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
99/10492 13 août 1999 (13.08.1999) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : LABO-  
RATOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur  
Cadiot, F-94701 Maisons-Alfort (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : JOSEPH,  
Benoît [FR/FR]; 28, allée des Champs Fleuris, F-45650  
Saint Jean le Blanc (FR). DARRO, Francis [FR/BE];  
Avenue V. Olivier, Bâtiment 8A, Boîte 60, B-1070  
Bruxelles (BE). GUILLAUMET, Gérard [FR/FR]; 2,  
impasse Nicolas Poussin, F-45650 Saint Jean le Blanc

Publiée :

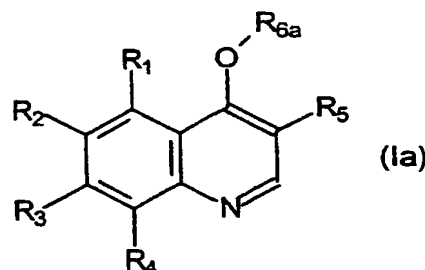
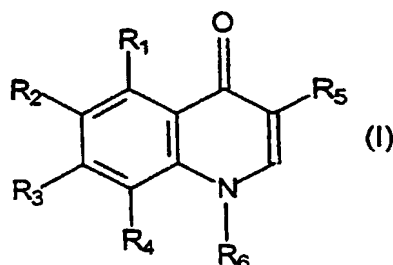
- avec rapport de recherche internationale
- avec revendications modifiées

(88) Date de publication du rapport de recherche  
internationale: 3 mai 2001

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING 4-QUINOLONES FOR TREATING CANCERS

(54) Titre : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES COMPRENANT DES 4-QUINOLONES POUR LE TRAITEMENT DES  
CANCERS



(57) Abstract: The invention concerns a non-cytotoxic pharmaceutical composition acting on the proliferation of clonogenic cells in malignant tumours and comprising an efficient amount of a compound selected among the compounds of formula (I) and (Ia) wherein: R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> and R<sub>6a</sub> are as defined in claim 1.

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique non cytotoxique ayant une activité sur la prolifération de cellules clonogènes dans les tumeurs malignes et qui comprend une quantité efficace d'un composé choisi parmi les composés de formules (I) et (Ia) dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>6a</sub> sont tels que définis à la revendication 1.



**Date de publication des revendications modifiées:**

22 novembre 2001

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

## REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 3 avril 2001 (03.04.01);  
revendications originales 13 à 17 modifiées; autres revendications inchangées (3 pages)]

$R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCO- $R_7$ , et un groupe dérivé d'un ose,  $R_2$  et  $R_3$  pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

5  $R_5$  est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, un groupe phényl(alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe benzylamino et un groupe dérivé d'un ose,

10  $R_6$  est choisi parmi H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

$R_{6a}$  est choisi parmi un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, , alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

$R_8$  étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

A étant un groupe alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

15  $R_9$  étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, les groupes CN, hydroxy,

-COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, un groupe -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, un groupe -COR<sub>15</sub>, et -OSO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>

20  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  et  $R_{15}$  étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe phényl(alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

$R_{16}$  étant choisi parmi un groupe phényle et un groupe alkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) phényle,

$R_4$  et  $R_6$  pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

à l'exclusion des composés où :

25  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  = H,  $R_3$  = OH et  $R_5$  est un groupe phényle, 4-méthoxyphényle, 2,4-diméthoxyphényle et 2,5-diméthoxyphényle,

$R_1$  = OH ou OCH<sub>3</sub>,  $R_2$  = H,  $R_3$  = OCH<sub>3</sub>,  $R_4$  = H,  $R_5$  = 4-méthoxyphényle et  $R_6$  = H,

$R_1$  = OCH<sub>3</sub>,  $R_2$  = H,  $R_3$  = OCH<sub>3</sub>,  $R_4$  = H,  $R_5$  = 4-méthoxyphényle et  $R_6$  = CH<sub>3</sub>

$R_1$  = OH,  $R_2$  = H,  $R_3$  = OH,  $R_4$  = H,  $R_5$  = 4-hydroxyphényle et  $R_6$  = CH<sub>3</sub>,

$R_1$  = H,  $R_2$  = H,  $R_3$  = OCH<sub>3</sub>,  $R_4$  = H,  $R_5$  = phényle et  $R_6$  = H,

30  $R_1$  = H,  $R_2$  = H,  $R_3$  = OCH<sub>3</sub>,  $R_4$  = H,  $R_5$  = phényle et  $R_6$  = CH<sub>3</sub>,

$R_1$  = H,  $R_2$  = H,  $R_3$  = OH,  $R_4$  = OCH<sub>3</sub>,  $R_5$  = phényle et  $R_6$  = H,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  = H et  $R_5$  = phényle ou 4-méthoxyphényle,

$R_1, R_2, R_3, R_4, = H, R_5 = \text{phényle ou 4-méthoxyphényle et } R_6 = \text{COCH}_3,$

$R_1, R_2, R_3, R_4, = H, R_5 = \text{phényle et } R_6 = \text{CH}_3,$

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_6 = H \text{ et } R_5 = 4\text{-méthoxyphényle, 2-méthoxyphényle ou 4-méthylphényle,}$

5  $R_1 = OH, R_2, R_3, R_4 = H \text{ et } R_5 = \text{phényle, 4 méthoxyphényle, 2,4 diméthoxyphényle ou 2,5 diméthylphényle,}$

14 Composés selon la revendication 13, choisis parmi les composés de formules I et la dans lesquelles :

10  $R_1$  est choisi parmi H, OH, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe benzylamino,

15  $R_2, R_3$  et  $R_4$  sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi H, OH, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCO-R<sub>7</sub>, et un groupe dérivé d'un ose et  $R_2$  et  $R_3$  pouvant former ensemble un groupe méthylènedioxy,

20  $R_5$  est un groupe phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, un groupe phényl(alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, un groupe benzylamino et un groupe dérivé d'un ose,

$R_6$  est choisi parmi H, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

25  $R_{6a}$  est choisi parmi un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -CO-R<sub>8</sub> et un groupe -A-R<sub>9</sub>,

$R_8$  étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

A étant un groupe alkylène en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

30  $R_9$  étant choisi parmi les groupes hétérocycliques à 5 ou 6 chaînons ayant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, le groupe CN, un groupe -COOR<sub>10</sub>, -CONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, un groupe -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, et un groupe -COR<sub>15</sub>,



R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> et R<sub>15</sub> étant indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> et un groupe phényl(alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sub>4</sub> et R<sub>6</sub> pouvant en outre former ensemble un groupe -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-.

5 15 Composés selon la revendication 13 choisis parmi les composés de formule I et la dans lesquelles :

R<sub>5</sub> est un groupe phényle, 4-méthoxyphényle, 2,4-diméthoxyphényle et 2,5-diméthoxyphényle,

10 16 Composés selon la revendication 13 choisis parmi les composés de formules I ou la dans lesquelles :

R<sub>1</sub> est choisi parmi les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényle ou un groupe phényle 1 à 3 fois substitué par des groupes choisis parmi H, OH, un groupe -OCOR<sub>7</sub>, R<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, un groupe -O-SO<sub>2</sub>-R'<sub>7</sub>, R'<sub>7</sub> étant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe CF<sub>3</sub>, et un groupe -NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> étant choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'hydrogène, les groupes alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, phényl alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou un groupe phényl alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 1 à 3 fois substitué sur le groupe alkyle par des groupes choisis parmi H, OH, et alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou un groupe diméthylaminoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), ou formant ensemble et avec l'atome d'azote un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, l'azote ou le soufre, ou un groupe méthylpipérazinyle,

et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont choisis parmi un atome d'hydrogène et un groupe alkoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

17 Composés selon la revendication 13 qui sont :

25 la 7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone

la N-{2-[5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-quinolyl]oxy}éthyl-N,N-diméthylamine

la 5-benzylamino-7-méthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,4-dihydro-4-quinolinone

la 2-[5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-4-oxo-1,4-dihydro-1-quinoliny]acétate d'éthyle

la N-[3-(diméthylamino)éthyl]-5,8-diméthoxy-3-(4-méthoxyphényl)-1,4-dihydro-4-quinolinone.

30